

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-311067  
(43)Date of publication of application : 26.11.1996

(51)Int.Cl. C07D471/10  
A61K 31/445  
A61K 31/47  
C07D491/113  
C07D498/10

(21)Application number : 08-120277 (71)Applicant : ADIR  
(22)Date of filing : 15.05.1996 (72)Inventor : GUILLONNEAU CLAUDE  
CHARTON YVES  
REGNIER GILBERT  
CANET EMMANUEL  
LONCHAMPT MICHEL

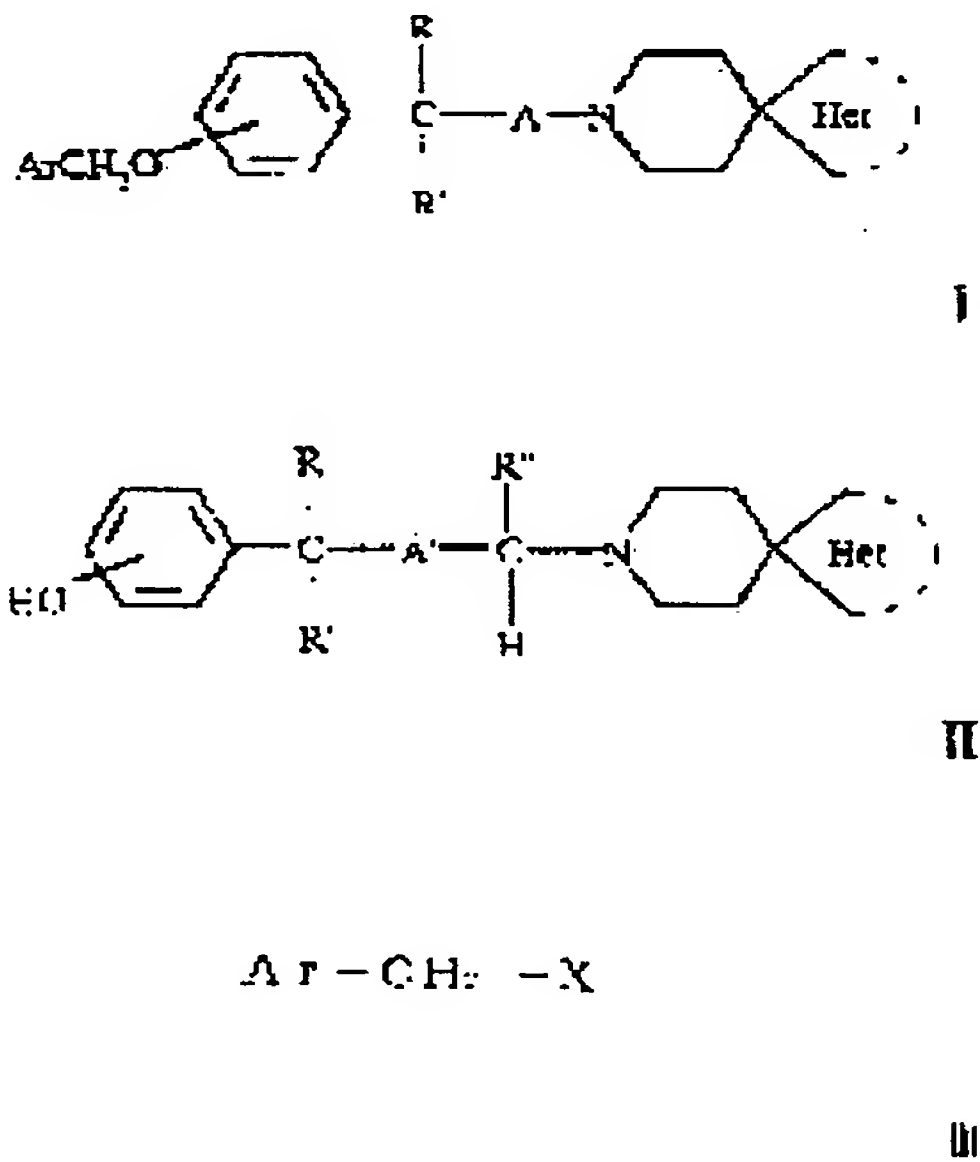
(30)Priority  
Priority number : 95 9505833 Priority date : 17.05.1995 Priority country : FR

(54) NEW HETEROCYCLIC SPIRO COMPOUND, ITS PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having 5-lipoxygenase inhibitory activity and useful in the treatment of any pathology involving modifications of leukotriene metabolism, e.g. eczema, psoriasis.

SOLUTION: This new heterocyclic spiro compound is shown by formula I (Ar is a halogen, 1-5C alkyl, 1-5C alkoxy, trifluoromethyl, an optionally phenyl- substituted monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon group or the like; R is H or hydroxyl; R' is H, a straight- or branched-chain 1-5C alkyl, phenyl or the like; A is a single bond, carbonyl or the like; ring Het is a five-membered heterocycle containing 1 to 4 heteroatoms selected from O, N and S), e.g. (R, S)-8-[2-phenyl-2-[4-(quinol-2-ylmethoxy)phenyl] ethyl]-3,8-diaza-1-oxa-2-oxo spiro[4,5]decane. The compound of formula I is obtained, for example, by reaction of a compound of formula II (A' is a single bond or the like; R'' is H or a 1-4C alkyl) with a compound of formula III (X is a halogen).



LEGAL STATUS  
[Date of request for examination] 29.10.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]  
[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application converted  
registration]  
[Date of final disposal for application]  
[Patent number]  
[Date of registration]  
[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]  
[Date of requesting appeal against examiner's decision  
of rejection]  
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-311067

(43)公開日 平成8年(1996)11月26日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/10	1 0 1		C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 K 31/445	A E D		A 6 1 K 31/445	A E D
31/47	A D A		31/47	A D A
C 0 7 D 491/113		9271-4C	C 0 7 D 491/113	
498/10			498/10	A
審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 21 頁)				

(21)出願番号 特願平8-120277

(22)出願日 平成8年(1996)5月15日

(31)優先権主張番号 9 5 0 5 8 3 3

(32)優先日 1995年5月17日

(33)優先権主張国 フランス (F R)

(71)出願人 590003559

アディール エ コンパニー

フランス国クールベボワ セデックス, リ  
ュ カルル エベル, 1

(72)発明者 クロード・ギロンノー

フランス国, 92140 クラマール, リュ・  
デ・ベルジェ, 21

(72)発明者 イヴ・シャルトン

フランス国, 92330 ソ, リュ・レオン・  
ブリュム, 10

(74)代理人 弁理士 津国 肇 (外2名)

最終頁に続く

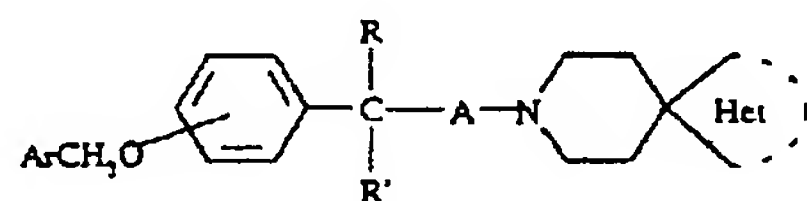
(54)【発明の名称】 新規な複素環式スピロ化合物、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 5-リポキシゲナーゼ阻害活性を有し、したがってロイコトリエンの作用に起因する湿疹、乾せんの治療に効果をあらわす化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物を提供する。

【解決手段】 式 (I) :

【化61】



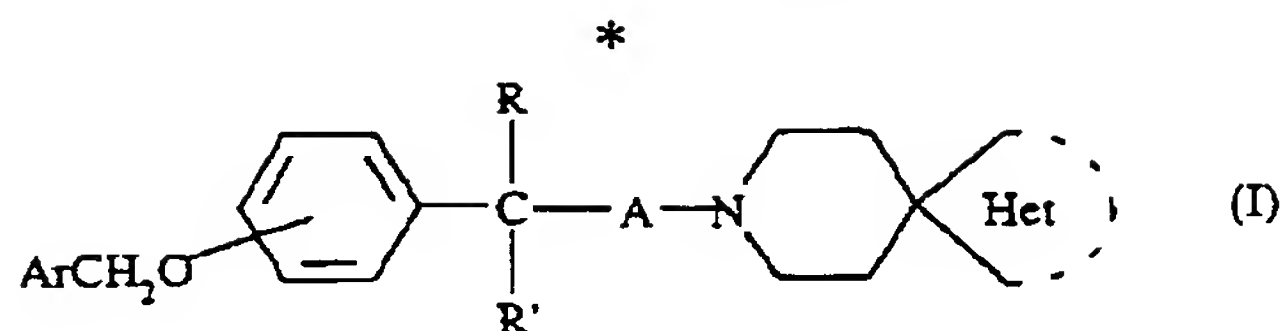
〔式中、Arは、置換または非置換の、単環または二環式の、芳香族炭化水素基あるいは複素環式基を表し；Rは、水素またはヒドロキシル基を、R'は、水素、C<sub>1</sub>〜C<sub>5</sub>アルキル、フェニルなどを表すか、RとR'が、それらが結合している炭素原子と一緒にカルボニル基を表し；Aは、単結合、カルボニル、C<sub>1</sub>〜C<sub>5</sub>アルキレンなどを表し；ピペリジン環とスピロ結合している環は、酸素、窒素などを有する5員の複素環（この環は、オキソ、チオキソなどで置換されていてもよい）で

ある〕で示される化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I:

\*【化1】



〔式中、Arは、

a) ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチルおよびフェニルから  
10 選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい単環式または二環式芳香族炭化水素基、あるいは

b) 酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子1 ~ 3個を含み、ハロゲン原子、オキソ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチル  
およびフェニルから選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい単環式または二環式複素環式基  
を表し、

Rは水素原子またはヒドロキシル基を表し、

R'は、水素原子を表すか、または直鎖もしくは分岐鎖  
20 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、フェニル、フェニル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキルおよび(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルから選  
択される基(ここで、これらの基は、非置換であるか、  
ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アル  
コキシおよびトリフルオロメチルから選択される1個  
以上の置換基によって置換されている)を表し、あるい  
は、

RとR'が、それらが結合した炭素原子とともに、カル  
ボニル基を表し、

Aは、単結合を表すか、あるいはカルボニル基、または  
炭素原子1 ~ 5個を有する炭化水素直鎖(ここで、これ  
は、酸素原子を含んでもよく、および/または、ハロゲ  
ン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキ  
シ、ヒドロキシルおよびオキソから選択される1個また  
は2個の置換基によって置換されていてもよい)を表  
し、

【化2】



は、酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子1  
~ 4個を含む5員の複素環(ここで、これは、非置換で  
あるか、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキ  
シ、ヒドロキシル、オキソ、メルカプト、アミノ、チオ  
キソ、フェネチル、アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、  
(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルお  
よびジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アル

キルから選択される1個または2個の置換基によって置  
換されている)を表す〕で示される複素環式スピロ化合  
物、あるいは、存在する場合には、対応するエナンチオ  
マーまたはジアステレオマー、あるいは適当な酸との生  
理学的に許容可能なそれらの塩。

【請求項2】 (R, S) - 8 - {2-フェニル} - 2  
- {4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル}エチ  
ル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ  
〔4. 5〕デカンまたはその塩酸塩である請求項1記載  
の化合物。

【請求項3】 (R, S) - 8 - {2-(4-クロロフェ  
ニル) - 2 - {4-(キノル-2-イルメトキシ)フェ  
ニル}エチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-  
オキソスピロ〔4. 5〕デカンまたはその二塩酸塩であ  
る請求項1記載の化合物。

【請求項4】 (R, S) - 8 - {(4-クロロフェ  
ニル) - {4-(キノル-2-イルメトキシ) - フェ  
ニル}メチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オ  
キソスピロ〔4. 5〕デカンまたはその二塩酸塩である請  
求項1記載の化合物。

【請求項5】 (R, S) - 8 - {フェニル - {4-  
(キノル-2-イルメトキシ)フェニル}メチル} -  
3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.  
5〕デカンである請求項1記載の化合物。

【請求項6】 (R, S) - 8 - {3-フェニル-2-  
{4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル}プロピ  
ル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ  
〔4. 5〕デカンである請求項1記載の化合物。

【請求項7】 (R, S) - 8 - {4-フェニル-2-  
{4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル}ブチ  
ル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ  
〔4. 5〕デカンである請求項1記載の化合物。

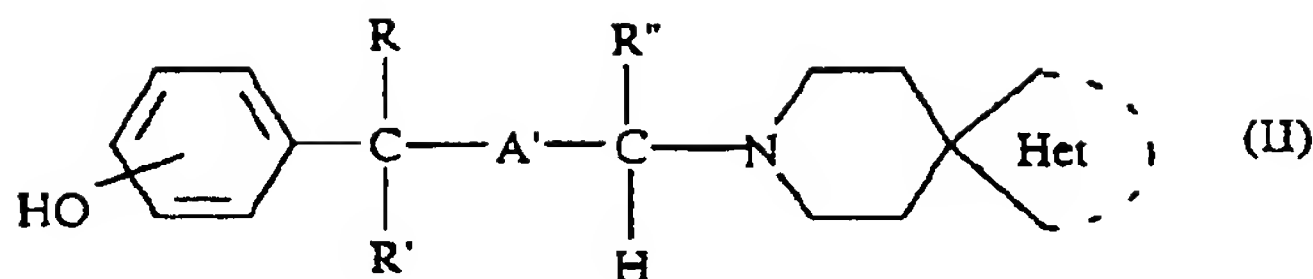
40 【請求項8】 (R, S) - 8 - {3-(4-クロロフ  
ェニル) - 2 - {4-(キノル-2-イルメトキシ)フ  
ェニル}プロピル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-  
オキソスピロ〔4. 5〕デカンまたはその塩酸塩であ  
る請求項1記載の化合物。

【請求項9】 請求項1記載の化合物の製造方法であっ  
て、A) 式II:

【化3】

3

4



(式中、R、R' および  
【化4】

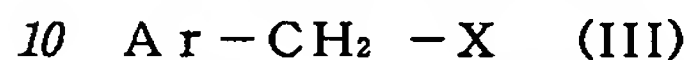


は、請求項1に定義したとおりであり、

A' は、単結合を表すか、あるいは炭素原子1～4個を有する炭化水素直鎖（ここで、これは、酸素原子を含んでもよく、および／または、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルコキシ、ヒドロキシルお\*

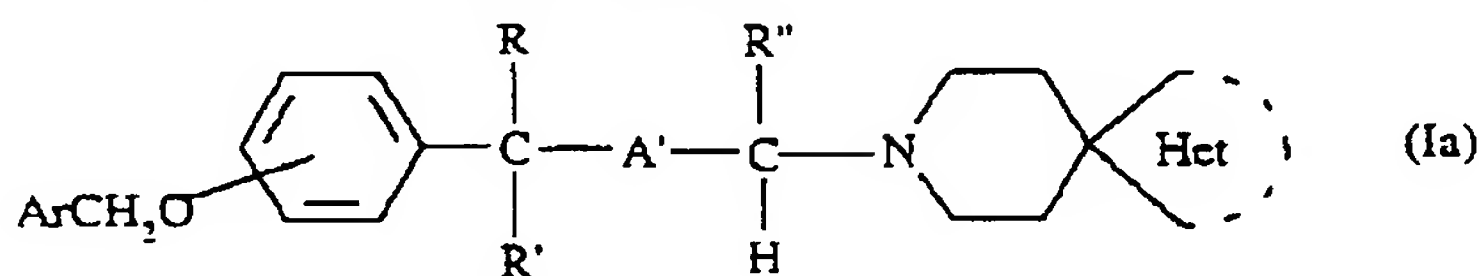
\*およびオキソから選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい)を表し、

R'' は、水素原子または直鎖状もしくは分岐鎖状(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル基を表す)の化合物を、式III：



(式中、Arは、請求項1に定義したとおりであり、Xはハロゲン原子を表す)の化合物と反応させて、式I a：

【化5】



(式中、Ar、R、R'、A'、R'' および  
【化6】



※(式中、  
【化8】



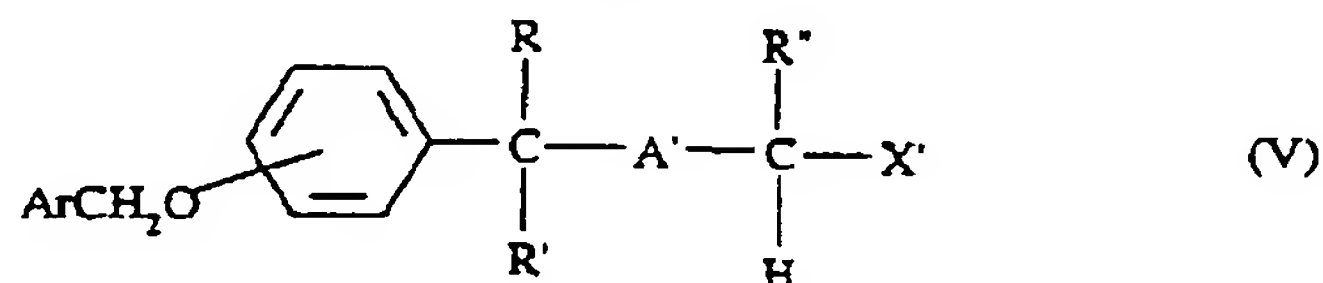
は上記のとおりである)の化合物を得るか、あるいは、

B) 式IV：  
【化7】



は上記のとおりである)の化合物を、

a) 式V：  
【化9】

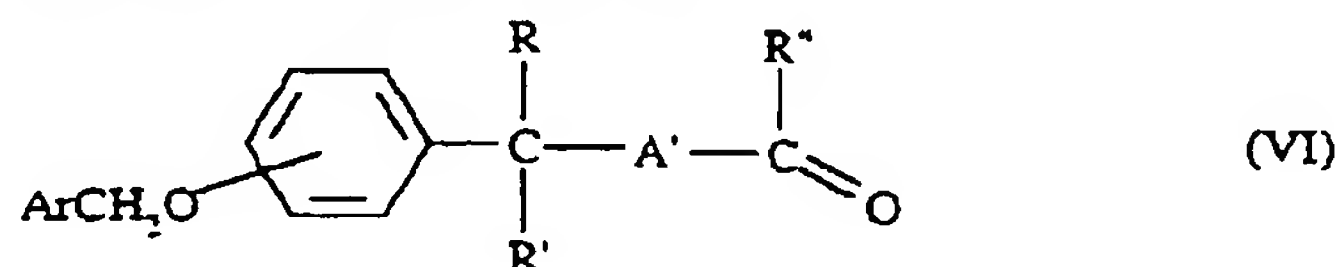


(式中、Ar、R、R'、A' およびR'' は上記のとおりであり、

X' はハロゲン原子またはトシルオキシもしくはメシルオキシ基を表す)の化合物と反応させて、上記式I aの★40

★化合物を得るか、または、

b) 式IVの化合物を、式VI：  
【化10】

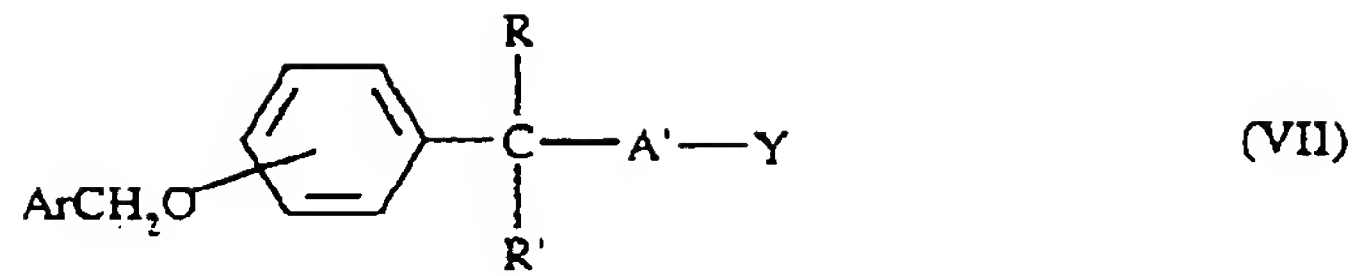


(式中、Ar、R、R'、A' およびR'' は上記のとおりである)の化合物と、還元剤の存在において反応させて、上記式I aの化合物を得るか、または、

c) 式IVの化合物を、式VII：  
【化11】

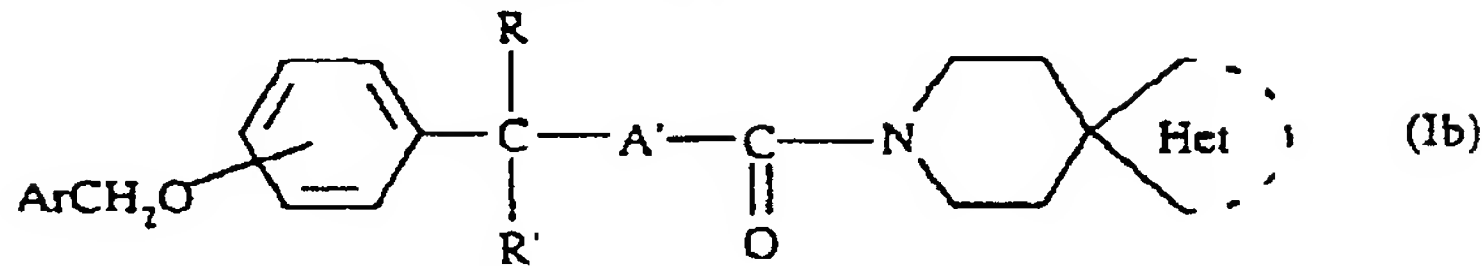
5

6



(式中、Ar、R、R' およびA' は上記のとおりであり、  
Yは-COOHまたは-COClを表す) の化合物と反\*

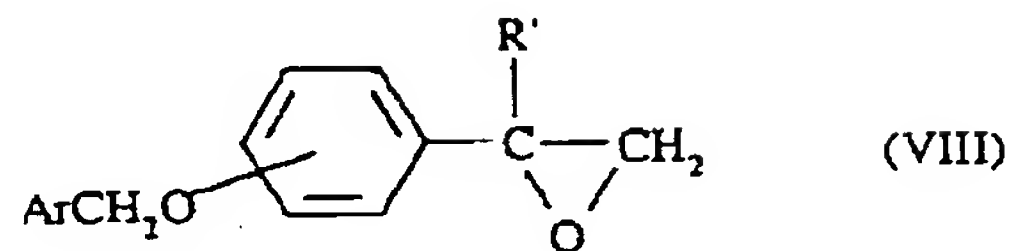
\*応させて、式I b :  
【化12】



(式中、Ar、R、R'、A' および  
【化13】



※

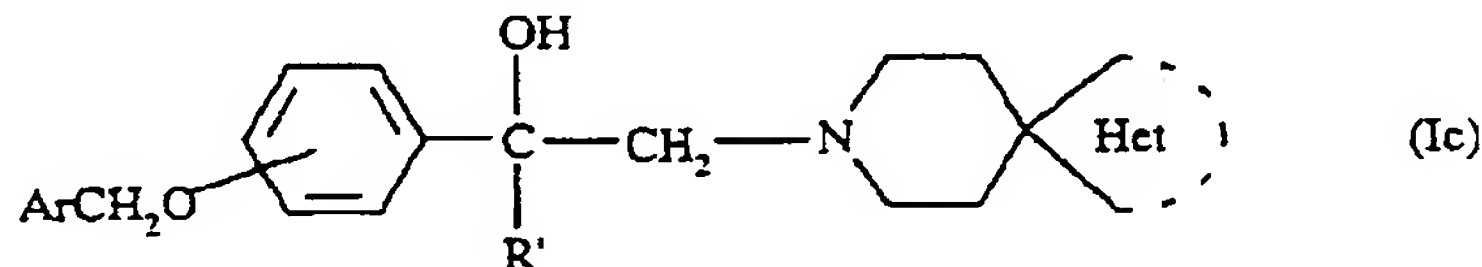


は上記のとおりである) の化合物を得るか、または、  
d) 式IVの化合物を、式VIII :  
【化14】

(式中、Ar およびR' は上記のとおりである) の化合物と反応させて、式I c :

20 【化15】

※



(式中、Ar、R' および  
【化16】



は上記のとおりである) の化合物を得ることを特徴とする製造方法。

【請求項10】 活性成分として、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物を、1種以上の適切な医薬賦形剤とともに含む医薬組成物。

【請求項11】 ロイコトリエン代謝の変化を伴う疾病★

★の治療に用いられる、請求項10記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

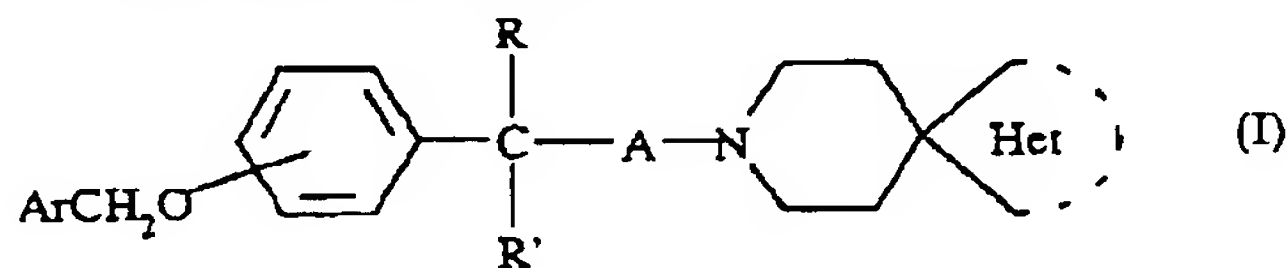
30 【発明の属する技術分野】 本発明は、新規な複素環式スピロ化合物、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】 本発明は、特に、式I :

【0003】

【化17】



【0004】 【式中、Arは、  
a) ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチルおよびフェニルから選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい単環式または二環式芳香族炭化水素基、あるいは  
b) 酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子1～3個を含み、ハロゲン原子、オキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチルおよびフェニルから

およびフェニルから選択される1個以上の置換基によって置換されていてもよい単環式または二環式複素環式基を表し、Rは水素原子またはヒドロキシル基を表し、R'は、水素原子を表すか、または直鎖もしくは分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル、フェニル、フェニル(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)シクロアルキルおよび(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>)アルキルから選択される基(ここで、これらの基は、非置換であるか、



ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシおよびトリフルオロメチルから選択される1個以上の置換基によって置換されている)を表し、あるいは、RとR'が、それらが結合した炭素原子とともに、カルボニル基を表し、Aは、単結合を表すか、あるいはカルボニル基、または炭素原子1~5個を有する炭化水素直鎖(ここで、これは、酸素原子を含んでもよく、および/または、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ、ヒドロキシルおよびオキソから選択される1個または2個の置換基によって置換されていてもよい)を表し、

【0005】

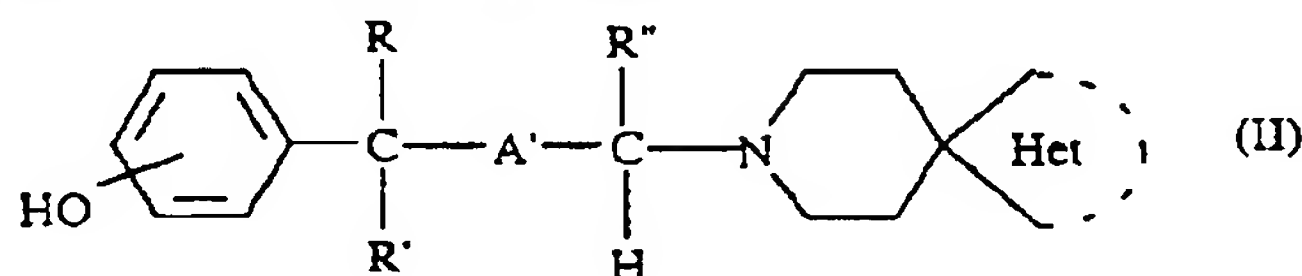
【化18】



【0006】は、酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子1~4個を含む5員の複素環(ここで、これは、非置換であるか、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ、ヒドロキシル、オキソ、メルカプト、アミノ、チオキソ、フェネチル、アミノ-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルアミノ-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルおよびジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルアミノ-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキルから選択される1個または2個の置換基によって置換されている)を表す]で示される複素環式スピロ化合物に関する。

【0007】式Iのいくつかの化合物は、1個以上の不斉原子を含み、したがって、エナンチオマーまたはジアステレオ異性体の形態にあることができ、これらの形態も同様に本発明の一部を構成する。

【0008】同様に、1個以上のアミン官能基を含む式Iの化合物を、医薬的に許容可能な酸、例えば塩酸およびフマル酸との付加塩に転換することができる。これら\*



【0016】(式中、R、R'および

【0017】

【化21】



【0018】は上記のとおりであり、A'は、単結合を表すか、あるいは炭素原子1~4個を有する炭化水素直鎖(ここで、これは、酸素原子を含んでもよく、および/または、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ、ヒドロキシルおよびオキソから選

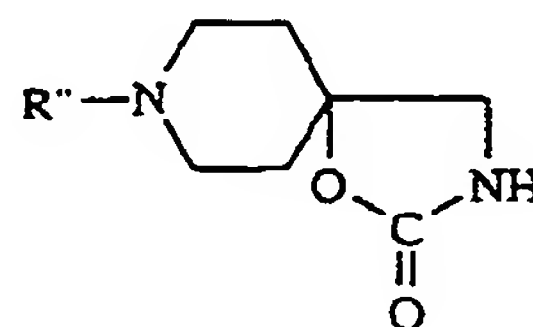
\*の塩それ自体を本発明に含める。

【0009】

【従来の技術】本発明にもっとも近い従来技術は、米国特許第3,399,192号中に式:

【0010】

【化19】



【0011】[式中、R''は、とりわけフェニルアルキル基(ここで、フェニル部分は置換されていてよいが、本願式Iに示した基ArCH<sub>2</sub>O-によっては置換されておらず、アルキル部分は酸素原子またはヒドロキシル基を含んでもよい)を表す]で示されるスピロ[4.5]デカン化合物として記載されている。

【0012】前記スピロ[4.5]デカン化合物は、いくつかのケミカルメディエーター(炎症媒介物質)、例えばセロトニン、ヒスタミンおよびブラジキニンの拮抗物質である。

【0013】本発明の化合物は、それらの化学構造、ならびにそれらの薬理的活性および酵素5-リボキシゲナーゼに対するそれらの阻害作用の結果である治療的活性の両方において、上記のスピロ[4.5]デカン化合物とは異なる。

【0014】本発明はまた、式Iの化合物の製造方法であって、

30 A) 式II:

【0015】

【化20】

40 択される1以上の置換基によって置換されていてもよい)を表し、R''は、水素原子または直鎖状もしくは分岐鎖状(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル基を表す)の化合物を、式III:

Ar-CH<sub>2</sub>-X (III)

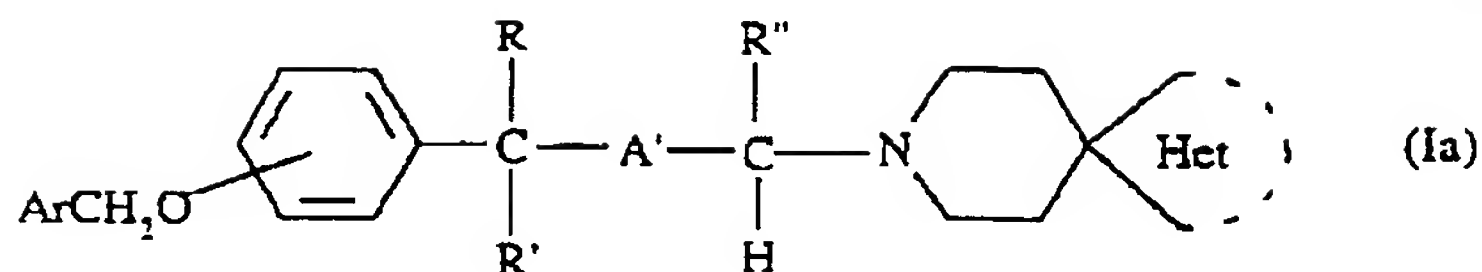
(式中、Arは上記のとおりであり、Xはハロゲン原子、例えば塩素または臭素原子を表す)の化合物と反応させて、式Ia:

【0019】

【化22】

9

10



【0020】(式中、Ar、R、R'、A'、R'' およ  
び  
【0021】  
【化23】



10



【0022】は上記のとおりである)の化合物を得る  
か、あるいは、

B) 式IV:

【0023】

【化24】



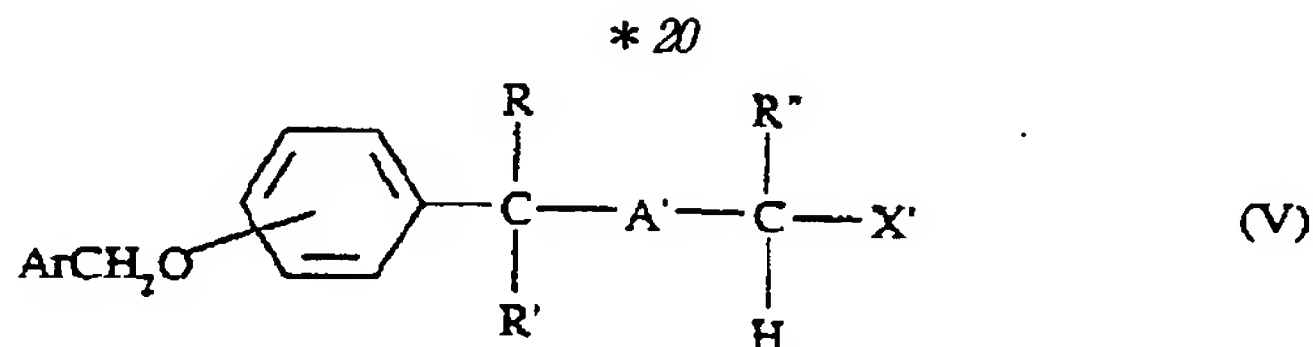
\* 【0024】(式中、  
【0025】  
【化25】

【0026】は上記のとおりである)の化合物を、

a) 式V:

【0027】

【化26】



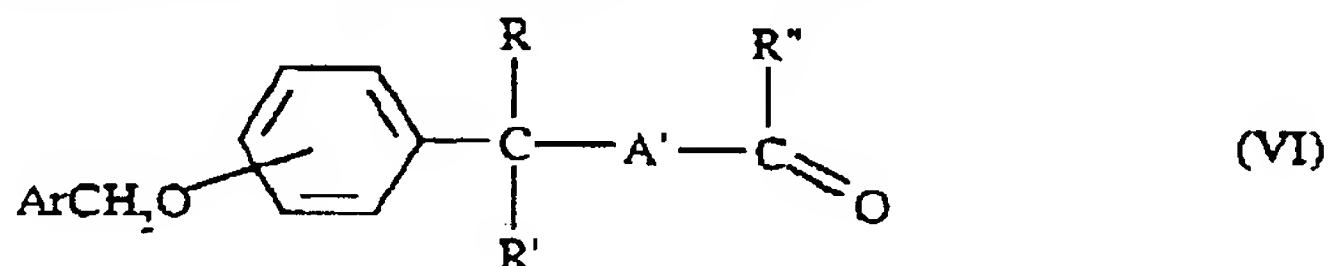
【0028】(式中、Ar、R、R'、A' およびR''  
は上記のとおりであり、X' はハロゲン原子、例えば臭  
素もしくは塩素原子またはトシルオキシもしくはメシル  
オキシ基を表す)の化合物と反応させて、上記式I aの※

※化合物を得るか、または、

b) 式IVの化合物を、式VI:

【0029】

【化27】

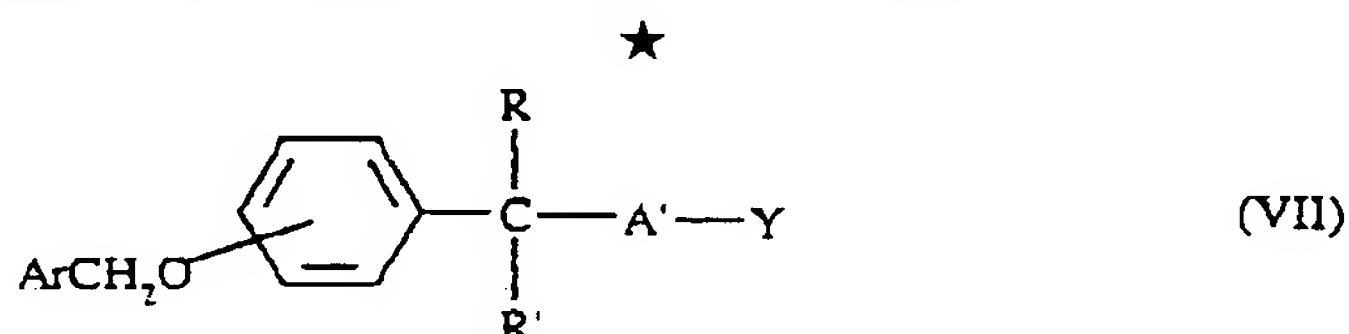


【0030】(式中、Ar、R、R'、A' およびR''  
は上記のとおりである)の化合物と、還元剤、例えば水  
素化ホウ素の存在において反応させて、上記式I aの化  
合物を得るか、または、

★ c) 式IVの化合物を、式VII:

【0031】

【化28】



【0032】(式中、Ar、R、R' およびA' は上記  
のとおりであり、Yは-COOHまたは-COClを表  
す)の化合物と反応させて、式I b:

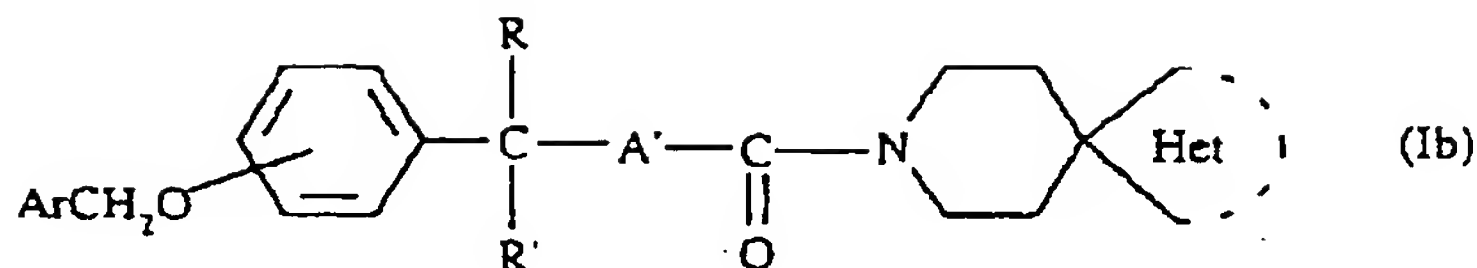
【0033】

【化29】



11

12



【0034】(式中、Ar、R、R'、A' および  
【0035】  
【化30】

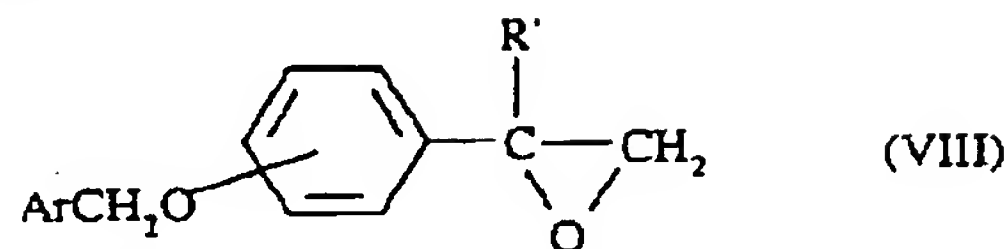


【0036】は上記のとおりである)の化合物を得るか、あるいは、

d) 式IVの化合物を、式VIII:

【0037】

\* 【化31】

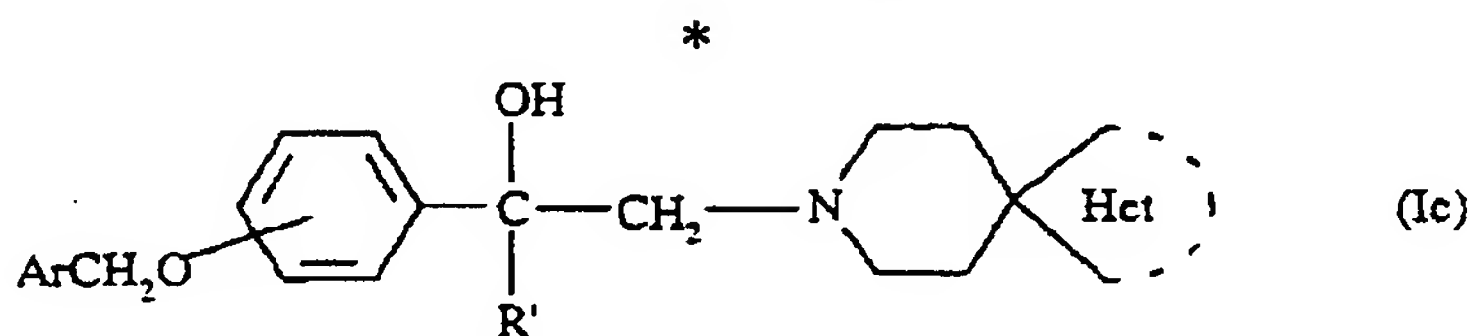


10

【0038】(式中、Ar および R' は上記のとおりである)の化合物と反応させて、式Ic:

【0039】

【化32】



\*

【0040】(式中、Ar、R' および

【0041】

【化33】



【0042】は上記のとおりである)の化合物を得ることを特徴とする、製造方法に関する。

【0043】式Ia、IbおよびIcの化合物の全体が式Iの一連の化合物を形成する。

【0044】式IIの化合物と式IIIの化合物は、溶媒、例えばメチルエチルケトン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル中、50~100℃で、反応中に形成する水素酸の受容体の存在において反応させることが特に有利である。

【0045】水素酸受容体としては、例えば、アルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸カリウムを、アルカリ金属ヨウ化物またはトリエチルアミンの存在において使用することができる。

【0046】式IVの化合物と式Vの化合物との反応は、溶媒、例えばアセトン、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミド中、50~120℃で、反応中に形成する水素酸の受容体の存在において実施することが有利である。受容体としては、例えば、過剰量の式IVの化合物、ジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミンを使用することができる。

【0047】式IVの化合物と式VIの化合物との反応は、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン中、還元剤、例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドريدの存在において15~48℃で実施する

ことができる。

【0048】また、式IVの化合物と式VIの化合物とは、芳香族溶媒、例えばトルエン中、酸触媒、例えば4-メチルフェニルスルホン酸の存在において縮合させることが可能である。中間体として形成するエナミンは、化学的還元剤、例えばナトリウムシアノボロヒドريدを用いて還元するか、または低沸点アルコール、例えばエタノール中、触媒、例えばパラジウム担持炭素またはラネーニッケルの存在において水素化するかにより、還元することができる。

【0049】式IVの化合物と式VIIの化合物との反応は、次のいずれかのように実施する。

【0050】YがCOOHを表す場合には、例えばジメチルホルムアミド中のジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカップリング剤か、または1-プロピルホスホン酸の環式無水物の存在において、H. Wissmann および H. J. Kleiner の方法 (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19 (1980) No.2, p. 133) にしたがって実施する。

【0051】YがCOClを表す場合、トリエチルアミンまたはジメチルアミノピリジンのような水素酸受容体の存在において、エーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレンまたはジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶媒中またはピリジンのような塩基性溶媒中で実施する。

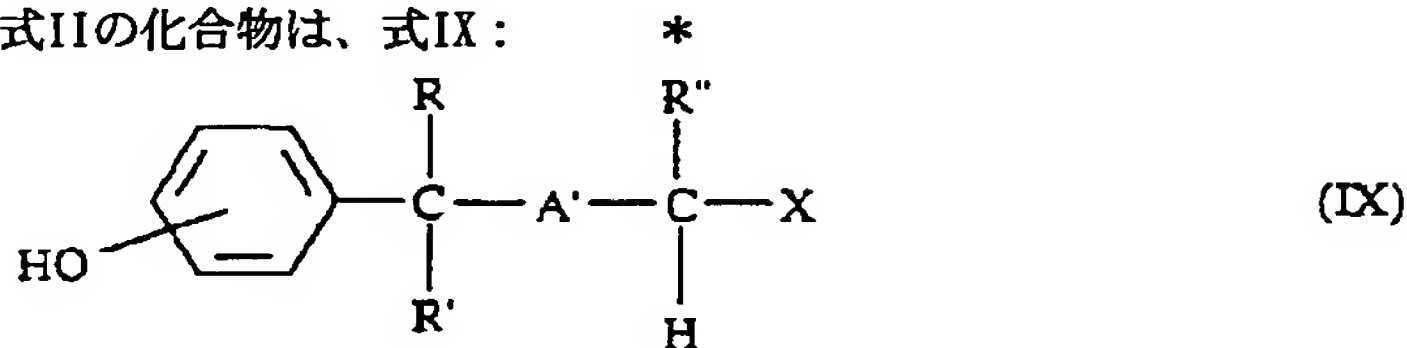
【0052】式IVの化合物と式VIIIの化合物との反応は、低沸点溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中、40~100℃で、場合によっては三フッ化ホウ素のようなルイス酸の存在において実施することが有利である。

【0053】使用する出発原料は、公知の生成物である

か、通例の方法によって公知の化合物から出発して製造される生成物である。

\*【0055】  
【化34】

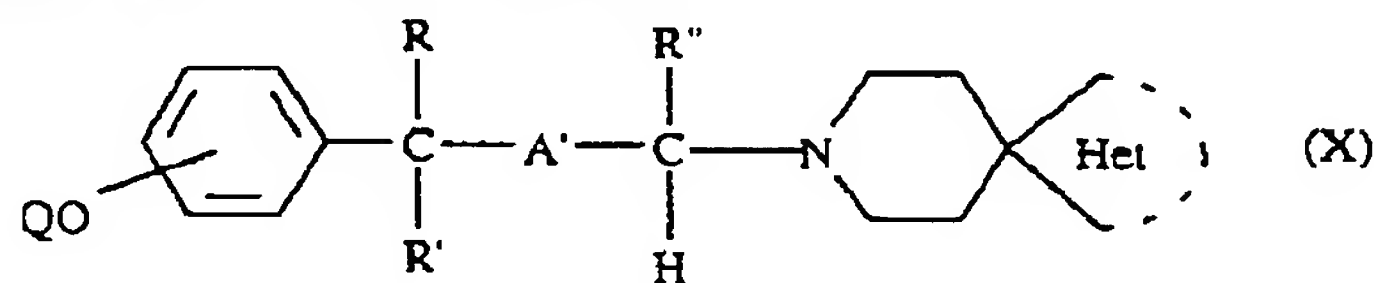
【0054】したがって、式IIの化合物は、式IX：



【0056】(式中、R、R'、R'' およびXは上記のとおりである)の化合物を、上記式IVの化合物と、極性の非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリルまたはメチルエチルケトン中、水素酸受容体(式IVの化合物の過剰、またはアルカリ金属炭酸塩であってもよい)の存在※

※において反応させることにより得るか、あるいは、式X：

【0057】  
【化35】



【0058】(式中、R、R'、R''、A' および  
【0059】  
【化36】



【0060】は上記のとおりであり、Qは、不安定な保護基、例えばメチルまたはベンジル基である)の化合物を脱保護することにより、得ることができる。

【0061】脱保護は、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中、ルイス酸、例えば三臭化ホウ素の存在において実施することができる。

【0062】Qがベンジル基である場合、脱保護はまた、低沸点アルコール、例えばエタノール中、水素化触媒、例えばパラジウム担持炭素または水酸化パラジウム

担持炭素の存在における水素化によって実施することもできる。

【0063】式IIIの化合物は、文献に記載され、一般に市販されている公知の生成物である。

【0064】例として記載した化合物の合成に使用した式IVの化合物は、文献に記載され、以下の表に示した方法によって製造した。

【0065】  
【化37】



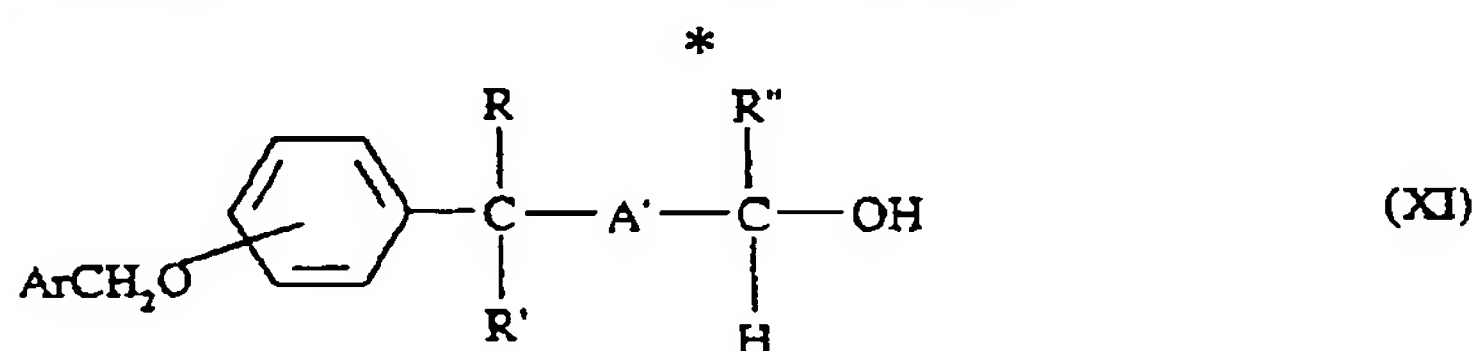
【0066】  
【表1】

B	D	E	F	物理的性質	製造方法
CH <sub>2</sub>	N-H	C=O	O	M.p.(K): 202°C	G. REGNIER <i>et al.</i> Chimie Thérapeutique (1969) (3), 185-194
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{—CH—} \end{array}$	N-H	C=O	O	M.p.(cap): 245-246°C	J. MAILLARD <i>et al.</i> Chimie Thérapeutique (1973)(4), 393,397
O	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O		対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化
CH <sub>2</sub>	O	C=O	NH	塩酸塩 M.p.(cap): 217-218°C	対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化 M.p.(cap): 168-170°C
CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )- 	C=O	O	塩酸塩 M.p.(cap): 246-247°C	対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化 M.p.(K): 153°C
CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>3</sub>	C=O	O	塩酸塩 M.p.(cap): 260°C	対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化 M.p.(cap): 130°C
CH <sub>2</sub>	N-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C=O	O	塩酸塩 M.p.(cap): 230°C	対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化 M.p.(K): 95°C
CH <sub>2</sub>	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C=O	O	二塩酸塩 M.p.(cap): 250°C(分解)	対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化 M.p.(cap): 101°C
CH <sub>2</sub>	C=O	NH	C=O	M.p.(K): 245°C	対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化 M.p.(K): 187°C
CH <sub>2</sub>	C=O	NH	CH <sub>2</sub>	塩酸塩 M.p.(cap): 250°C(分解)	対応の8-ベンジル化化合物の脱ベンジル化 M.p.(cap): 152°C G. CIGNARELLA S. VILLA J. Heterocyclic Chemistry (1993), Vol. 30, N° 5, 1357.
CH <sub>2</sub>	NH	C=S	O	M.p.(K): 241°C	対応の8-トリチル化化合物の脱トリチル化 M.p.(cap): 248-250°C

【0067】式Vの化合物は、式XI：

30\*【化38】

【0068】



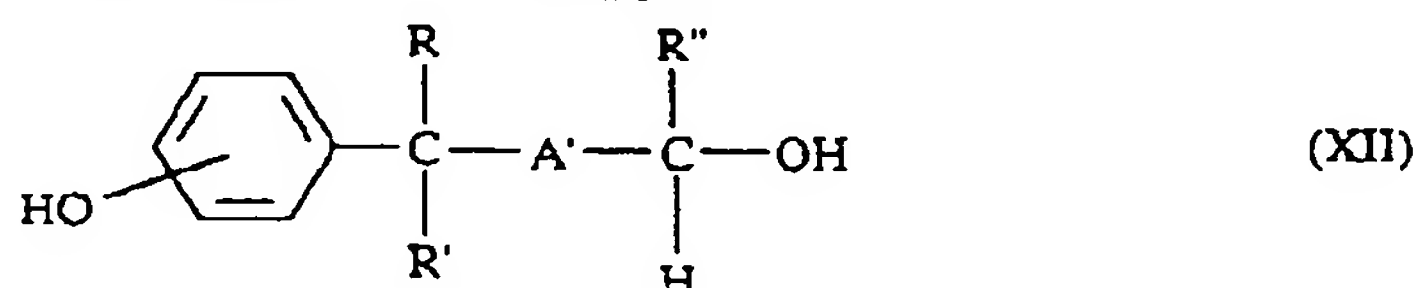
【0069】(式中、Ar、R、R'、A' およびR'' は上記のとおりである)の化合物を、J. Hooz らの方法 (Can. J. Chem. 46, 86-87 (1968)) またはSchaeffer らの方法 (Org. Synth. coll. Vol. V, 249)にしたがって、CCl<sub>4</sub> の存在またはアセトニトリル中臭素の存在において、塩化チオニルもしくは五塩化リンのようなハロゲン化試薬と、またはトリフェニルホスフィンと反応※

※させるか、あるいは、塩基性溶媒、例えばピリジン中、5～25℃で、スルホン酸ハロゲン化物、例えば塩化トシルと反応させることによって得られた。

40 【0070】式XIの化合物そのものは、式XII：

【0071】

【化39】

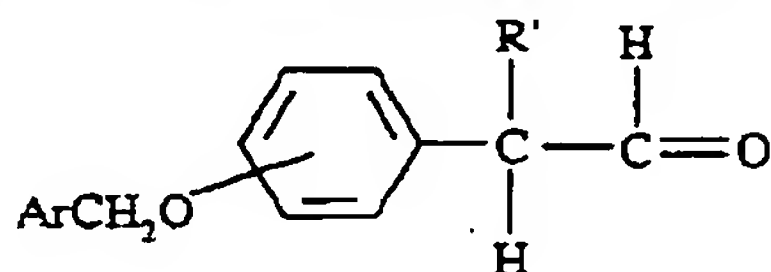


【0072】(式中、R、R'、A' およびR'' は上記のとおりである)の化合物を、上記式IIIの化合物と反

応させることによって得られる。

Patent provided by Sughrue Mion, P.C. <http://www.sughrue.com> 【0078】このような反応は、低分子量のアミド類ま

たはケトン類、例えばジメチルホルムアミドまたはメチルエチルケトン中、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、またはトリエチルアミンのような有機塩基の存在において、10～70℃で実施することができるか、あるいは、塩化メチレン中、水、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、およびAdogene（登録商標）のような第四級アンモニウムハロゲン化物の存在において、\*



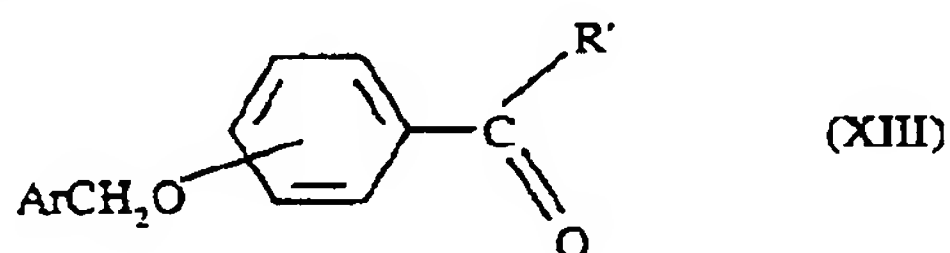
(VIa)

【0076】（式中、ArおよびR'は上記のとおりである）の化合物は、ルイス酸の存在において、上記式VIIの化合物を、E. J. Corey およびM. Chaykovsky によって記載された方法（J. Am. Chem. Soc. 87, 6, (1965)）にしたがって異性化することによって得られた。

【0077】式VIIIの化合物そのものは、式XIII：

【0078】

【化41】



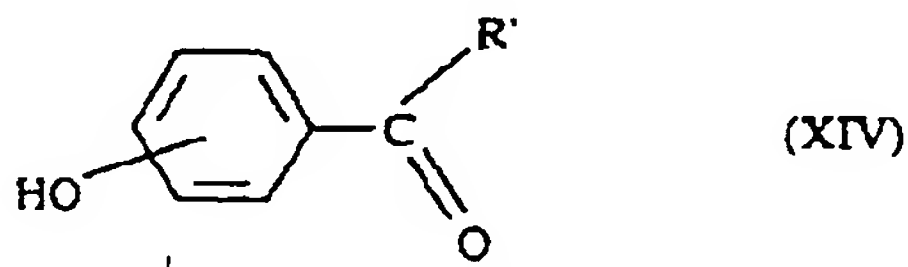
(XIII)

【0079】（式中、ArおよびR'は上記のとおりである）の化合物を、E. J. Corey およびM. Chaykovsky によって記載された方法（J. Am. Chem. Soc. 87, 6, (1965)）にしたがって、ジメチルスルホキシド中、水素化ナトリウムの存在において、ヨウ化トリメチルスルホニウムまたはヨウ化トリメチルスルホキソニウムと反応させることによって得られる。

【0080】式XIIIの化合物は、式XIV：

【0081】

【化42】



(XIV)

【0082】（式中、R'は上記のとおりである）の化合物（R'の意味により、市販されているものか、文献に記載されているもののいずれかである）を、極性の非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、水素酸受容体、例えば炭酸カリウムの存在において、上記式IIIの化合物と反応させることによって得られる。

【0083】式VIb：

【0084】

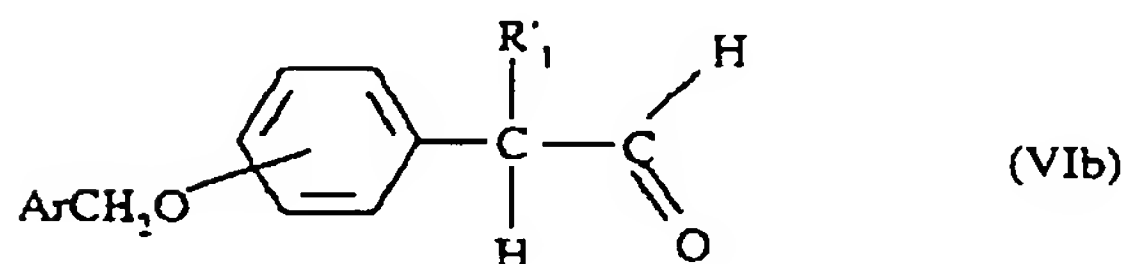
【化43】

\* 10～40℃で実施することができる。

【0074】前述の化合物を合成するのに使用することができる式VIの化合物に関しては、以下の例で示される。式VIa：

【0075】

【化40】

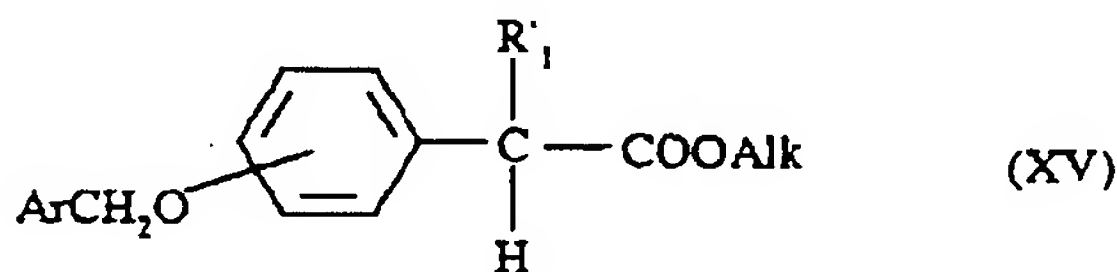


(VIb)

【0085】（式中、Arは上記のとおりであり、R'は、水素原子を表すか、またはフェニル（C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）アルキル、（C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>）シクロアルキルおよび（C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>）シクロアルキル（C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）アルキルから選択される基（ここで、これらの基は、非置換であるか、ハロゲン原子、（C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）アルコキシおよびトリフルオロメチルから選択される1個以上の置換基によって置換されている）で表される化合物は、式XV：

【0086】

【化44】



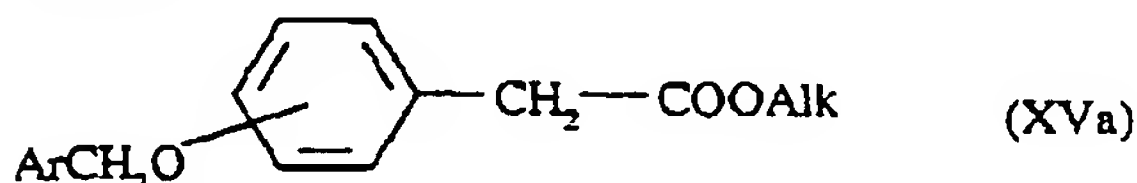
(XV)

【0087】（式中、ArおよびR'は上記のとおりであり、Alkは（C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）アルキル基を表す）の化合物を、MurakiおよびMukaiyamaの方法（Chem. Lett. (1975), 215）にしたがって、水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させることによって得られる。

【0088】式XVの化合物のうち、R'が水素を表すもの、すなわち式XVa：

【0089】

【化45】



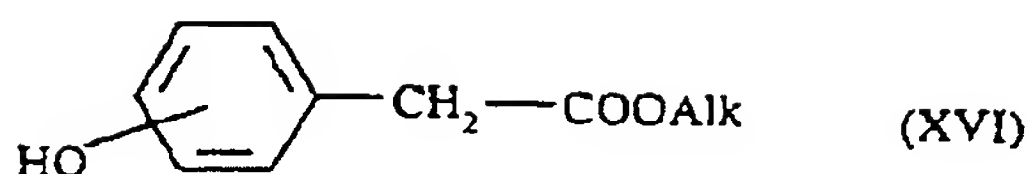
(XVa)

【0090】（式中、ArおよびAlkは上記のとおりである）に相当するものは、式XVI：

【0091】

【化46】

19

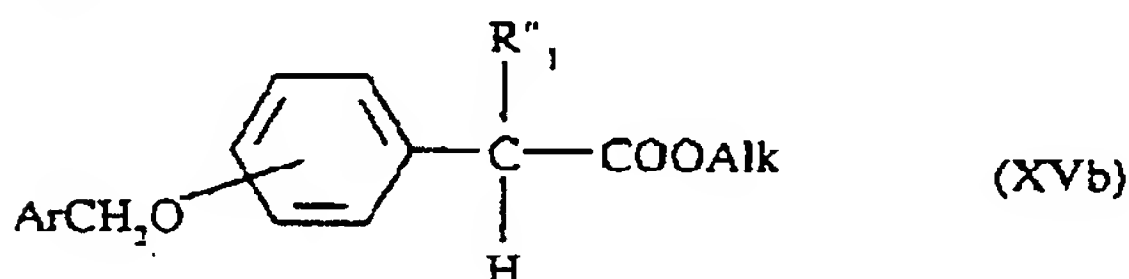


【0092】(式中、Alkは上記のとおりである)の化合物(公知の生成物である)を、極性の非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、水素酸受容体、例えば炭酸カリウムの存在において、上記式IIIの化合物と反応させることによって得られた。

【0093】R'が水素を表さない式XVの化合物、すなわち式XVb:

【0094】

【化47】



【0095】(式中、ArおよびAlkは上記のとおりであり、R''は、水素を除き、R'と同じ意味である)に相当するものは、上記式XVaの化合物を、適切な溶媒、例えばトルエン中、強塩基、例えばナトリウムアミドの存在において、式XVII:

【0096】

【化48】

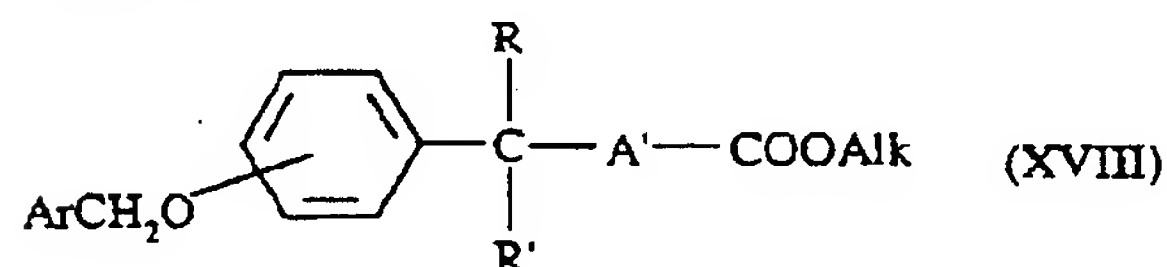


【0097】(式中、R''およびXは上記のとおりである)のハロゲン化物と反応させることによって得られる。

【0098】式VIIの化合物は、式XVIII:

【0099】

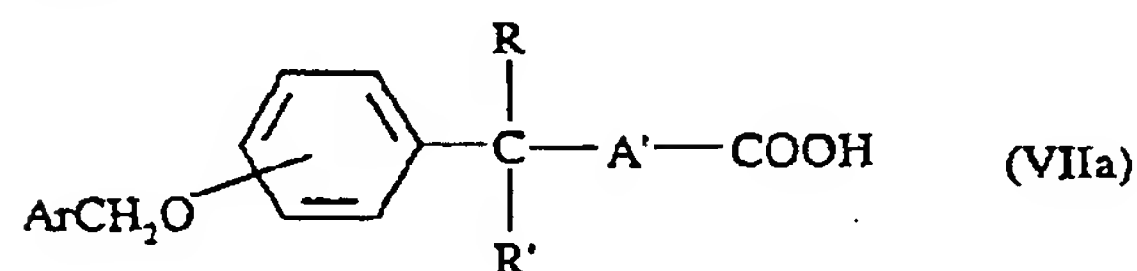
【化49】



【0100】(式中、Ar、R、R'、A'およびAlkは上記のとおりである)の化合物を、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムによって加水分解して、式VIIa:

【0101】

【化50】



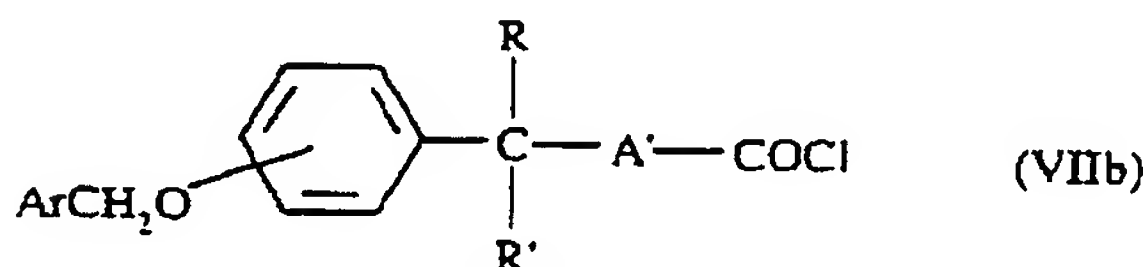
【0102】(式中、Ar、R、R'およびA'は上記のとおりである)の化合物を得て、この化合物を、カルボン酸を酸ハロゲン化物に転換するための通常の試薬

20

例えば塩化チオニルまたは五塩化リンで処理して、式VIb:

【0103】

【化51】



10 【0104】(式中、Ar、R、R'およびA'は上記のとおりである)の化合物を得ることによって合成した。

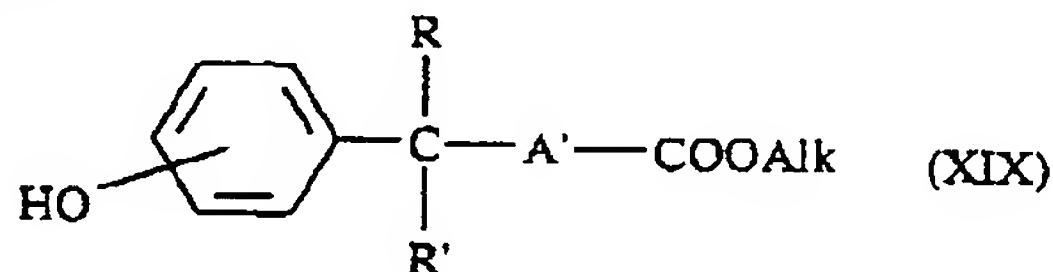
【0105】式VIIaおよびVIIbの化合物は式VIIの一連の化合物を形成する。

【0106】式XVIIIの化合物そのものは、式XIX:

【0107】

【化52】

20



【0108】(式中、R、R'、A'およびAlkは上記のとおりである)の化合物を、極性の非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、水素酸受容体、例えば炭酸カリウムの存在において、上記式IIIの化合物と反応させることによって合成した。

30 【0109】このようにして得られる式Iの化合物は、シリカ(Amicon 35~70 μ)上、酢酸エチル、または塩化メチレンとメタノールとの混合物を溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによるか、または塩の形成およびその結晶化のいずれかによって精製することができる。

【0110】式Iのいくつかの化合物は、生理学的に許容可能な塩を形成し、それらの塩は、それ自体、本発明に包含される。

【0111】本発明の化合物は、貴重な薬理的および治療的性質を有している。

40 【0112】特に、これらの化合物は、酵素5-リボキシゲナーゼに対してインビトロおよびエクスピボ(ex vivo:半ビボ)のいずれでも阻害活性を有することが示された。

【0113】5-リボキシゲナーゼは、ロイコトリエンの合成に通じるアラキドン酸代謝の第一段階に用いられる酵素である。第一段階の結果、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(5(S)-HPETE)が合成され、これが、不安定なエポキシドであるロイコトリエンA4(LTA4)に転換される。LTA4は、酵素的水和によってロイコトリエンB4に転換されるか、また5β-還元酵素によってロイコトリエンC4に転換



され、これが、連続的なタンパク分解開裂により、LT D 4 および L T E 4 の形成に通じる (Samuelsson B. および C. D. Funk. の Enzymes Involved in the Biosynthesis of Leukotrienes B4. The Journal of Biochemistry, Vol. 264, No.33, p. 19469-19472, 1989 を参照)。上述のロイコトリエン類は、種々の疾病の生理的病状において重要な役割を演じる脂質物質である。

【0114】ロイコトリエン合成に通じる第一段階である 5-リポキシゲナーゼの阻害は、これらの脂質の効果の制御を目的とする療法を構成する。したがって、5-リポキシゲナーゼ阻害活性を有する化合物は、ロイコトリエンの役割が言及されている人の病気、特に皮膚病、例えば湿疹および乾せんの治療に使用することができる (Lewis R. A. , Austen K. F. および R. J. Soberman の Leukotrienes and Other Products of the 5-Lipoxygenase Pathway. The New England Journal of Medicine, Vol. 323, No.10, p. 645-655, 1990 を参照)。

【0115】また、本発明は、活性成分として、式 I の化合物または生理的に許容可能なその塩を、1 種以上の適切な医薬賦形剤、例えばグルコース、ラクトース、デンプン、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムまたはココアバターと混合した状態またはそれと関連した状態を含む医薬組成物に関する。

【0116】医薬組成物は一般に、用量単位形態で提供される。これらは、体重 1 kg あたり活性成分 0.001 mg ~ 25 mg の範囲の治療用量で静脈内投与することもできるし、体重 1 kg あたり活性成分 0.01 mg ~ 100 mg の範囲の治療用量で経口投与することもできる。

【0117】

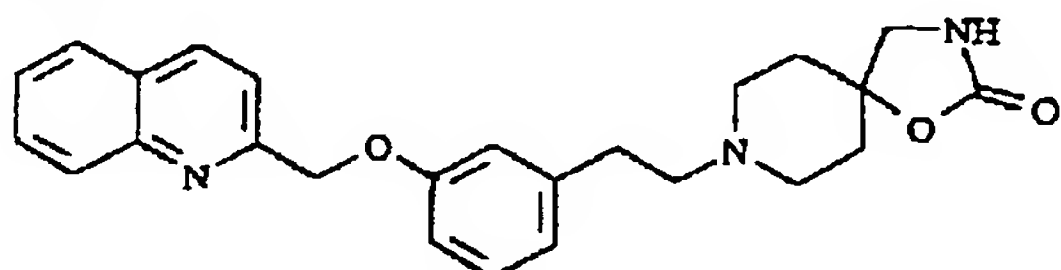
【実施例】以下の実施例によって本発明を説明する。融点は、Kofler ホットプレート (K) または毛管 (cap) を使用することによって測定した。

【0118】実施例 1

8- {2- {3- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エチル} -3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4.5] デカン

【0119】

【化 53】



【0120】塩酸 2-クロロメチルキノリン 12.5 g (0.058 mol)、3-ヒドロキシフェニルエタノール 9.8 g、炭酸カリウム 8 g、水酸化ナトリウム 8 g、塩化メチレン 150 ml および 5 g の Adogene 624 をフラスコに入れた。室温で 16 時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ 1.5 リットル上、塩化メチレンで洗浄し、

ン/メタノール混合物 (98/2) を溶離剤として用いてクロマトグラフィーに付した。2- {3- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エタノール 8.6 g が得られた。収率 53%

【0121】2- {3- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エタノール 8.6 g を塩化メチレン 200 ml に溶解した。トリフェニルホスフィン 9.8 g を加え、次いで、10℃で、塩化メチレン 50 ml に溶解した臭素 1.9 g を加えた。室温で 16 時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮し、残渣をエーテル中にとった。この混合物を 10% 炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ 450 g 上、塩化メチレンを溶離剤として用いてクロマトグラフィーに付した。1-プロモ-2- {3- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エタン 7.7 g が得られた。収率 72%

【0122】1-プロモ-2- {3- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エタン 2.4 g、3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4.5] デカン 2.2 g、ヨウ化カリウム 0.4 g および アセトニトリル 100 ml をフラスコに入れた。この混合物を還流状態で 16 時間加熱した。乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中にとった。混合物を 10% 炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾固状態まで濃縮し、残渣を、エタノールとエーテルとの混合物から結晶化させた。8- {2- {3- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エチル} -3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4.5] デカン 1.6 g が得られた。

m. p. (cap) 132 ~ 136℃

収率 54%

【0123】実施例 2 ~ 4

実施例 1 に記載のようにして、以下の実施例の化合物を製造した。

【0124】2) 8- {2- {4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エチル} -3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4.5] デカン

m. p. (cap) 186 ~ 189℃

【0125】3) 8- {2- {4- { (1-メチル-2-オキソ-1H-キノル-6-イル) メトキシ} フェニル} エチル} -3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4.5] デカン

m. p. (cap) 228 ~ 230℃

【0126】4) 8- {2- {3- { (1-メチル-2-オキソ-1H-キノル-6-イル) メトキシ} フェニル} エチル} -3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4.5] デカン

m. p. (cap) 160 ~ 162℃

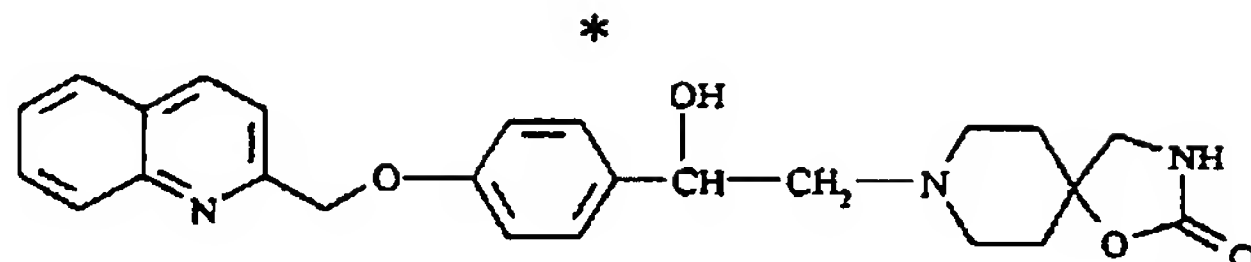
【0127】実施例 5

2- {4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エタノール 8.6 g を塩化メチレン 200 ml に溶解した。トリフェニルホスフィン 9.8 g を加え、次いで、10℃で、塩化メチレン 50 ml に溶解した臭素 1.9 g を加えた。室温で 16 時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮し、残渣をエーテル中にとった。この混合物を 10% 炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ 450 g 上、塩化メチレンを溶離剤として用いてクロマトグラフィーに付した。1-プロモ-2- {4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル} エタン 7.7 g が得られた。収率 72%



ル-2-イルメトキシ)フェニル]エチル}-3, 8-  
ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカ  
ン

\*【0128】  
【化54】



#### 【0129】ステップA

4-ブロモアセチルフェノール43.5g(0.2mol)、3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカン62.4g(0.4mol)およびメチルエチルケトン1,500mlをフラスコに入れた。この混合物を還流状態で14時間加熱した。混合物を冷却し、結晶を吸引ろ過し、10%炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、さらに水で洗浄した。67Pa下に50℃で乾燥させた。8-{2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル}-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカン34.8gが得られた。

m. p. (c a p) 250℃

【0130】8-{2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル}-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカン20g、N塩酸69ml、メタノール100ml、水300mlおよび5%パラジウム担持炭素7gをParr水素化装置に導入した。7×10<sup>5</sup> Pa下に室温で水素化を実施した。触媒をろ別し、乾固状態まで濃縮した。残渣を水中に取り、水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、沈殿物を吸引ろ過し、水で洗浄し、67Pa下に50℃で乾燥させた。(R, S)-8-{2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル}-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカン14.5gが得られた。

m. p. (c a p) 213~214℃

収率72%

#### 【0131】ステップB

表題化合物の製造

(R, S)-8-{2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル}-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカン1.47g、塩酸2-クロロメチルキノリン1.1g、炭酸カリウム1.53gおよびジメチルホルムアミド50mlを三つ口フラスコに入れた。室温で16時間攪拌したのち、混合物を乾固状態まで濃縮した。残渣を10%炭酸ナトリウム溶液の中にとった。次いで、塩化メチレンを用いて抽出し、抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ200g上、塩化メチレン/メタノール混合物(95/5)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。残渣をエタノールから再結晶させて、表題化合物1gを得た。

m. p. (c a p) 150~155℃

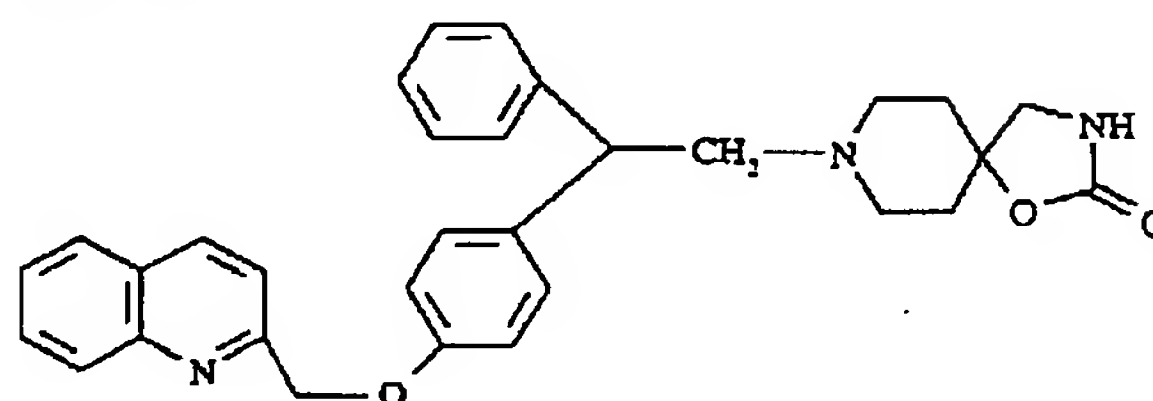
収率46%

#### 【0132】実施例6

(R, S)-8-{2-フェニル-2-[(4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル)エチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカン

【0133】

【化55】



【0134】4-ヒドロキシベンゾフェノン60g(0.3mol)、塩化ベンジル42g、炭酸カリウム45.6g、ヨウ化カリウム0.5gおよびジメチルホルムアミド1リットルをフラスコに入れた。室温で72時間攪拌した。混合物をろ過し、30℃を超えない温度で乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中に取り、10%炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム飽和溶液で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。4-ベンジルオキシベンゾフェノン85gが得られた。

収率99%

【0135】ペンタンで前洗浄しておいた60%水素化ナトリウム4.8gを三つ口フラスコに入れた。ヨウ化トリメチルスルホキソニウム26.4gを加え、ジメチルスルホキシド120mlを室温で10分間にわたって加えた。この混合物を30分間攪拌し、ジメチルスルホキシド100mlに溶解した4-ベンジルオキシベンゾフェノン28.8gを10分間にわたって加えた。この混合物を50℃で3時間加熱した。水300mlを加え、エーテルで抽出した。エーテル相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン300ml中に取り、三フッ化ホウ素エーテレート6.8mlを加えた。この混合物を室温で一夜攪拌し、加水分解した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾固状態まで濃縮し、残渣を、シリカ530g上、塩化メチレン/シクロヘキサン混合物(50/50)を溶離剤として用いてクロマトグラフィーに付した。

(R, S)-2-フェニル-2-(4-ベンジルオキシフェニル)アセトアルデヒド10.1gが得られた。

収率33%

(R, S)-2-フェニル-2-(4-ベ

ンジルオキシフェニル) アセトアルデヒド 4.5 g (0.015 mol)、3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン 2.3 g および塩化メチレン 100 ml を三口フラスコに入れた。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 7.05 g を室温に加えた。この混合物を 16 時間攪拌し、10% 炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、N 塩酸 100 ml を加えた。この混合物を吸引ろ過し、沈殿物を水で洗浄し、さらにエーテルで洗浄した。(R, S)-8-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フェニルエチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩 6.0 g が得られた。

【0137】 (R, S)-8-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フェニルエチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩 4.0 g、メタノール 250 ml および水酸化パラジウム担持炭素 1 g を Parr 水素化装置に導入した。4 × 10<sup>5</sup> Pa 下に 50℃ で水素化を実施した。触媒をろ別し、乾固状態まで濃縮した。残渣を 67 Pa 下に 20℃ で乾燥させた。(R, S)-8-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩 4.0 g が得られた。

収率 92%

【0138】 (R, S)-8-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩 4.0 g、塩酸 2-クロロメチルキノリン 2.7 g、炭酸カリウム 3.45 g およびジメチルホルムアミド 120 ml を三口フラスコに入れた。室温で 16 時間攪拌した。混合物を 35℃ 未満で乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中に取り込んだ。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム溶液で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残渣を、シリカ 400 g 上、塩化メチレン/メタノール混合物 (97/3) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。

【0139】 対象の画分を乾固状態まで濃縮した。残渣をエタノール中にとった。エタノール/塩酸を用いて混合物を pH 5 に酸性化した。これを吸引ろ過し、エタノールで洗浄し、67 Pa 下に 40℃ で乾燥させた。(R, S)-8-〔2-フェニル-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩 3.6 g が得られた。

収率 59%

m. p. (cap) 242~244℃

【0140】 実施例 7~21

実施例 6 に記載のようにして、以下の実施例の化合物を製造した。

【0141】 7) (R, S)-8-〔2-〔4-(ナフト-2-イルメトキシ)フェニル〕-2-フェニルエチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン

m. p. (cap) 150~152℃

【0142】 8) (R, S)-8-〔2-(4-クロロフェニル)-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン二塩酸塩 (凍結乾燥物)

【0143】 9) (R, S)-8-〔2-フェニル-2-〔4-(5-フェニルピリド-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン

m. p. (cap) 166~168℃

【0144】 10) (R, S)-8-〔2-フェニル-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-8-アザ-1, 4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン二塩酸塩

m. p. (cap) 110℃ (分解)

【0145】 11) (R, S)-8-〔2-フェニル-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-1, 8-ジアザ-3-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン

m. p. (cap) 160~162℃

【0146】 12) (R, S)-3-〔2-フェニルエチル〕-8-〔2-フェニル-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン

m. p. (cap) 110~112℃

【0147】 13) (R, S), (R, S)-4-メチル-8-〔2-フェニル-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン

m. p. (cap) 156~158℃

【0148】 14) (R, S)-8-〔2-〔4-(6-フルオロキノル-2-イルメトキシ)フェニル〕-2-フェニルエチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン

m. p. (cap) 166~168℃

【0149】 15) (R, S)-3-〔2-(ジメチルアミノ)エチル〕-8-〔2-フェニル-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン三塩酸塩

m. p. (cap) 175℃ (分解)

【0150】 16) (R, S)-3-メチル-8-〔2-フェニル-2-〔4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4.5〕デカン

m. p. (cap) 120~122℃

【0151】17) (R, S) - 3-エチル-8- {2-フェニル-2- [4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] エチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 124~126℃

【0152】18) (R, S) - 8- {2-フェニル-2- [4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] エチル} - 2, 8-ジアザ-1, 3-ジオキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 114~116℃

【0153】19) (R, S) - 8- {2-フェニル-2- [4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] エチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-チオキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 198~200℃

【0154】20) (R, S) - 2-フェニルエチル-8- {2-フェニル-2- [4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] エチル} - 2, 8-ジアザ-1, 3-ジオキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 123~125℃

【0155】21) (R, S) - 2-メチル-8- {2-フェニル-2- [4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] エチル} - 2, 8-ジアザ-1, 3-ジオキソスピロ [4. 5] デカン

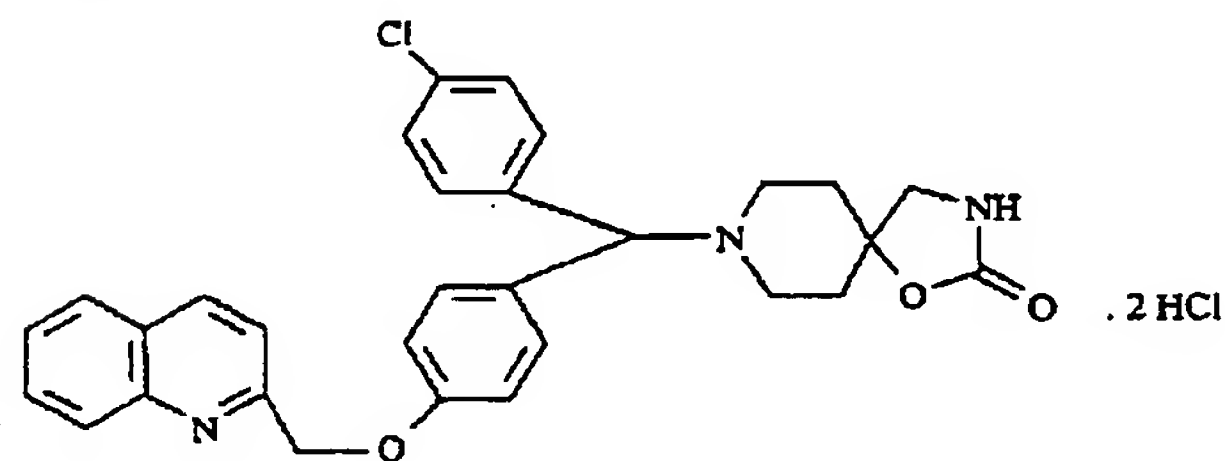
m. p. (cap) 150~152℃

【0156】実施例22

(R, S) - 8- { (4-クロロフェニル) - [4- (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] メチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン二塩酸塩

【0157】

【化56】



【0158】4-クロロ-4'-ベンジルオキシベンゾフェノン32gおよびテトラヒドロフラン350mlを三つ口フラスコに入れた。この混合物を5℃に冷却し、水20mlに溶解した水素化ホウ素ナトリウム7.6gを加えた。20℃で16時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中に取り、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾固状態まで濃縮すると、(R, S) - (4-ベンジルオキシ) - (4-クロロフェニル) メタノール32gが得られた。

収率100%

【0159】(R, S) - (4-ベンジルオキシ) - (4-クロロフェニル) メタノール11g (0.034 mol) および塩化チオニル200mlを三つ口フラスコに入れた。この混合物を50℃で1時間加熱した。乾固状態まで濃縮した。トルエンを加え、混合物を再度濃縮して過剰の塩化チオニルを除いた。3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン11.7gおよびトルエン150mlを残渣に加えた。還流状態で16時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中に取り、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。(R, S) - 8- { (4-クロロフェニル) - (4-ベンジルオキシフェニル) メチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン12gが得られた。

収率75%

【0160】(R, S) - 8- { (4-クロロフェニル) - (4-ベンジルオキシフェニル) メチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン12g、塩化メチレン100mlおよびN-エチルモルホリン8.7gを三つ口フラスコに入れた。この混合物を5℃に冷却し、1N 塩化メチレン中の三臭化ホウ素55mlを加えた。この混合物を室温で5時間攪拌し、塩化メチレン中の三臭化ホウ素55mlをさらに加えた。室温で24時間攪拌した。混合物を5℃に冷却し、pHがアルカリ性になるまで炭酸水素ナトリウム溶液で加水分解した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ760g上、塩化メチレン/メタノール混合物 (95/5) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。(R, S) - 8- { (4-クロロフェニル) - (4-ヒドロキシフェニル) メチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン3.5gが得られた。

収率34%

【0161】(R, S) - 8- { (4-クロロフェニル) - (4-ヒドロキシフェニル) メチル} - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン3.5g、炭酸カリウム3g、ヨウ化カリウム0.2g、塩酸2-クロロメチルキノリン2.3gおよびジメチルホルムアミド120mlを三つ口フラスコに入れた。60℃で16時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中に取り、10%炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム飽和溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残渣を、シリカ760g上、塩化メチレン/メタノール混合物 (97/3) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。対象の画分を乾固状態まで濃縮した。エタノール性塩化水素を残渣に加えた。結晶が出現し、これを吸引ろ過し、エーテルで洗浄し、67Pa下に40℃で乾燥さ



せた。(R, S) - 8 - { (4-クロロフェニル) - [4 - (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] メチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン二塩酸塩 4. 8 g が得られた。

m. p. (c a p) 214 ~ 216 °C

収率 84 %

【0162】実施例 23 ~ 27

実施例 22 に記載のようにして、以下の実施例の化合物を製造した。

【0163】23) (R, S) - 8 - { [4 - (ナフト-2-イルメトキシ) フェニル] フェニルメチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (c a p) 126 ~ 128 °C

【0164】24) (R, S) - 8 - { フェニル - [4 - (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] メチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (c a p) 184 ~ 186 °C

【0165】25) (R, S) - 8 - { [4 - (1-メチル-2-オキソ-1H-キノル-6-イルメトキシ) フェニル] フェニルメチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (c a p) 162 ~ 164 °C

【0166】26) (R, S) - 8 - { フェニル - [4 - (5-フェニルピリド-2-イルメトキシ) フェニル] メチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (c a p) 190 ~ 192 °C

【0167】27) (R, S) - 8 - { フェニル - [4 - (6-フルオロキノル-2-イルメトキシ) フェニル] メチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

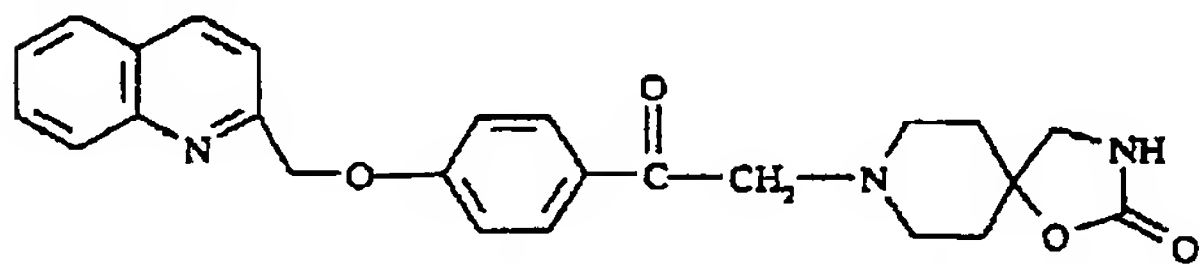
m. p. (c a p) 200 ~ 202 °C

【0168】実施例 28

8 - { 2-オキソ-2 - [4 - (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] エチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

【0169】

【化 57】



【0170】8 - { 2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-オキソ } エチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 2. 9 g、塩酸 2-クロロメチルキノリン 2. 14 g、炭酸カリウム 3 g、ヨウ化カリウム 0. 1 g およびジメチルホルムアミド 100 ml をフラスコに入れた。室温で 24 時間攪拌した。

混合物を加熱なしで乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中にとった。混合物を 10 % 炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム飽和溶液で洗浄した。これを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ 350 g 上、塩化メチレン/メタノール混合物 (97/3) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。対象の画分を乾固状態まで濃縮し、エタノール中で混練した。吸引ろ過し、結晶を乾燥させた。8 - { 2-オキソ-2 - [4 - (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] エチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 1. 5 g が得られた。

m. p. (c a p) 166 ~ 170 °C

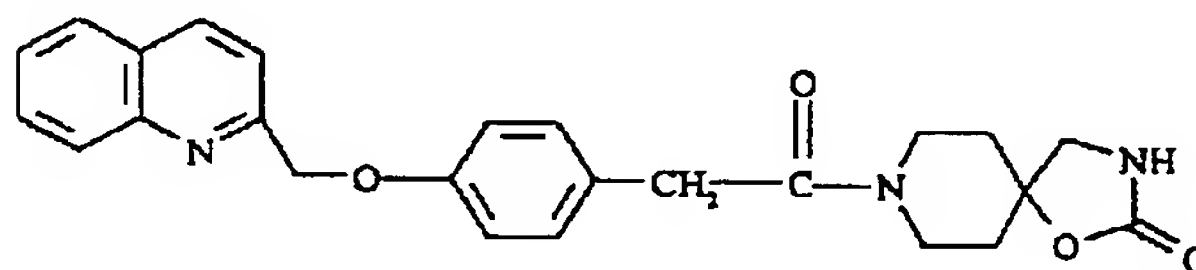
収率 35 %

【0171】実施例 29

8 - { [4 - (キノル-2-イルメトキシ) フェニル] アセチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

【0172】

【化 58】



【0173】4-ベンジルオキシフェニル酢酸 4. 9 g (0. 02 mol)、3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 3. 2 g、N-エチルモルホリン 12. 7 ml およびジメチルホルムアミド 100 ml を三口フラスコに入れた。この混合物を 5 °C に冷却した。塩化メチレン中の 50 % 1-プロパンホスホン酸環式無水物 (LANCASTER Ref.: 11911) 13. 6 ml を加えた。混合物を 5 °C で 2 時間攪拌し、さらに室温で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を塩化メチレンで抽出し、10 % 炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム飽和溶液で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。8 - { (4-ベンジルオキシフェニル) アセチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 7. 8 g が得られた。

収率 100 %

【0174】8 - { (4-ベンジルオキシフェニル) アセチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 7. 8 g を、エタノール 200 ml 中、水酸化パラジウム担持炭素 1. 5 g の存在において、圧力  $5 \times 10^5$  Pa 下に 50 °C で水素化した。触媒をろ別し、乾固状態まで濃縮した。残渣をエタノール 150 ml から再結晶させた。8 - { (4-ヒドロキシフェニル) アセチル } - 3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 3. 0 g が得られた。

収率50%

【0175】8-〔(4-ヒドロキシフェニル) アセチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン2. 7g (0. 0093mol)、塩酸2-クロロメチルキノリン2. 2g、炭酸カリウム2. 8g、ヨウ化カリウム0. 1gおよびジメチルホルムアミド100mlを三つ口フラスコに入れた。40℃で16時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中にとった。混合物を10%炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム飽和溶液で洗浄した。これを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ480g上、塩化メチレン/メタノール混合物(97/3)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。対象の画分を乾固状態まで濃縮し、残渣をエタノール中で混練した。吸引ろ過し、結晶を乾燥させた。8-〔(4-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) アセチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン3. 0gが得られた。

m. p. (cap) 182~184℃

収率75%

#### 【0176】実施例30

実施例20に記載のようにして、以下の化合物を製造した。

【0177】8-〔(4-(キノル-2-イルメトキシ) ベンゾイル)-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン

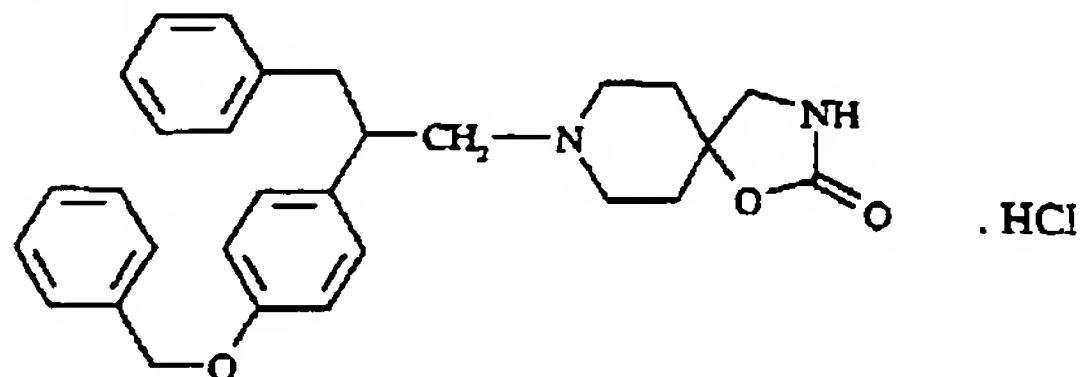
m. p. (cap) 188~190℃

#### 【0178】実施例31

(R, S)-8-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニルプロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン塩酸塩

【0179】

【化59】



【0180】液体アンモニア200mlおよびナトリウム0. 9gを三つ口フラスコに入れた。塩化鉄(III)の結晶を加え、青色が消えるまで混合物を攪拌した。エーテル50mlに溶解した塩化ベンジル5gを加えた。アンモニアが完全に留去するまでこの混合物を24時間攪拌した。残渣をエーテル中に取り、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾固状態まで濃縮し、残渣を、シリカ480g上、塩化メチレン/シクロヘキサン混合物(50/50)を溶離剤として用いてクロマトグラフィーに付した。エチル2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニルプロピオンアルデヒド8. 0gが得られた。

ル)-3-フェニルプロピオネート9. 8gが得られた。

収率63%

【0181】エチル2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニルプロピオネート9. 5g (0. 026mol)、トルエン40mlおよび塩化メチレン30mlを三つ口フラスコに入れた。この混合物を-70℃に冷却した。トルエン中1M ジイソブチルアルミニウムヒドリド44mlを15分間にわたって加えた。この混合物をその温度で1時間攪拌した。メタノール30mlおよび水60mlを-70℃で加えた。アルミナをろ別し、水相を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。2-ベンジルオキシフェニル-3-フェニルプロピオンアルデヒド8. 2gが得られた。

収率100%

【0182】2-ベンジルオキシフェニル-3-フェニルプロピオンアルデヒド8. 0g、3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン4g、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド12gおよび塩化メチレン300mlを三つ口フラスコに入れた。室温で16時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。過剰のN塩酸の存在において有機相を攪拌した。混合物を吸引ろ過し、エタノールで洗浄した。(R, S)-8-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニルプロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン塩酸塩8gが得られた。

m. p. (cap) 234~236℃

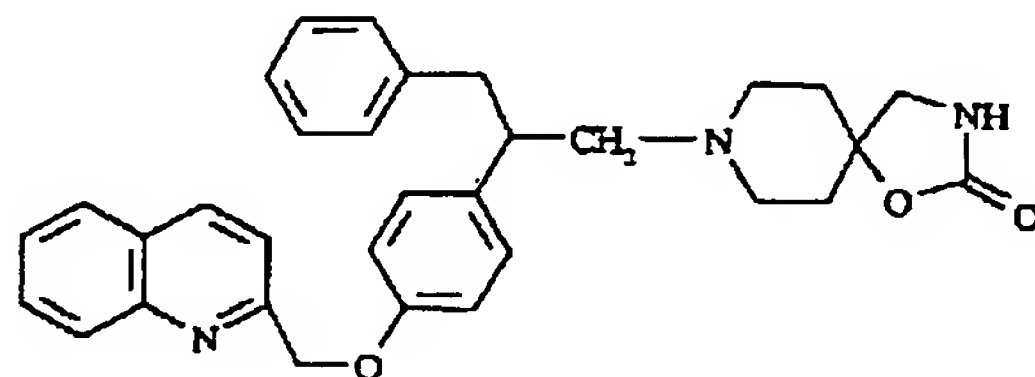
収率66%

#### 【0183】実施例32

(R, S)-8-〔3-フェニル-2-〔(4-(キノル-2-イルメトキシ) フェニル) プロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン

【0184】

【化60】



【0185】(R, S)-8-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニルプロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ〔4. 5〕デカン塩酸塩(実施例22を参照)7gを、メタノール400ml中、水酸化パラジウム担持炭素1. 5gの存在において、5×10<sup>5</sup>Pa下に45℃で水素化した。混合物をろ過し、乾固状態まで濃縮した。(R, S)-8-〔2-

(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニルプロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 6. 1 g が得られた。収率 100%

【0186】 (R, S)-8-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニルプロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 3. 2 g (0. 008 mol)、塩酸 2-クロロメチルキノリン 1. 8 g、炭酸カリウム 3. 7 g、ヨウ化カリウム 0. 25 g およびジメチルホルムアミド 100 ml を三つ口フラスコに入れた。60℃で16時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮した。残渣を塩化メチレン中に取り、10%炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム飽和溶液で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ 750 g 上、塩化メチレン/メタノール混合物 (97/3) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。(R, S)-8-[3-フェニル-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]プロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 2. 5 g が得られた。

m. p. (cap) 154~156℃

収率 69%

【0187】 実施例 33~42

実施例 32 に記載のようにして、以下の化合物を製造した。

【0188】 33) (R, S)-8-[4-フェニル-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]ブチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 72~74℃

【0189】 34) (R, S)-8-[3-(4-クロロフェニル)-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]プロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン塩酸塩

m. p. (cap) 176~180℃

【0190】 35) (R, S)-8-[3-(4-クロロフェニル)-2-[4-(5-フェニルピリド-2-イルメトキシ)フェニル]プロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 172~174℃

【0191】 36) (R, S)-8-[2-シクロペンチル-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]エチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン塩酸塩

m. p. (cap) 240~242℃

【0192】 37) (R, S)-8-[3-(4-クロロフェニル)-2-[4-(6-フルオロキノル-2-イルメトキシ)フェニル]プロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 174~176℃

【0193】 38) (R, S)-8-[4-(4-クロロフェニル)-2-[4-(6-フルオロキノル-2-イルメトキシ)フェニル]ブチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 173~175℃

【0194】 39) (R, S)-8-[4-(4-クロロフェニル)-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]ブチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 175~177℃

【0195】 40) (R, S)-8-[3-フェニル-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]プロピル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-チオキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 180~185℃

【0196】 41) (R, S)-8-[3-フェニル-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]プロピル]-2, 8-ジアザ-3-オキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 154~156℃

【0197】 42) (R, S)-2-フェニルエチル-8-[3-フェニル-2-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]プロピル]-2, 8-ジアザ-1, 3-ジオキソスピロ [4. 5] デカン

m. p. (cap) 134~136℃

【0198】 実施例 43

(R, S)-8-[シクロペンチル-4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]アセチル]-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン塩酸塩

【0199】 [4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]シクロペンチル酢酸 (欧州特許明細書 0344519A1 号を参照) 3. 6 g (0. 01 mol)、3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ [4. 5] デカン 1. 6 g、N-エチルモルホリン 6. 4 ml およびジメチルホルムアミド 50 ml を三つ口フラスコに入れた。この混合物を 5℃に冷却し、塩化メチレン中の 50% 1-プロパンホスホン酸環式無水物 (LANCASTER Ref.: 1191) 6. 8 ml を加えた。5℃で2時間攪拌し、さらに室温で48時間攪拌した。混合物を乾固状態まで濃縮し、残渣を塩化メチレン中にとった。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、さらに塩化リチウム飽和溶液で洗浄した。これを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾固状態まで濃縮した。残渣を、シリカ 240 g 上、塩化メチレン/メタノール混合物 (97/3) を溶離剤として使用してクロマトグラフィーに付した。対象の画分を乾固状態まで濃縮し、残渣をエタノール中に溶解した。わずかに過剰の N 塩酸を加えた。結晶化が見られた。結晶を吸引ろ過し、60℃で乾燥させた。(R,



S)-8-{シクロペンチル-[4-(キノル-2-イルメトキシ)フェニル]アセチル}-3,8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカン塩酸塩 3.2gが得られた。

m. p. (c a p) 200~204℃

収率60%

#### 【0200】実施例44

##### 薬理的研究

##### 1. 方法

1.1 インビトロでの5-リポキシゲナーゼ阻害活性の測定 (Goldyne M. E., Burrish G. F., Poubelle P. and Borgeat P., Arachidonic Acid Metabolism among human mononuclear leukocytes. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 259, N 4, p. 8815-8819, 1984およびNew Chang C. and Gin Wensu. Stimulation of 5-Lipoxygenase Activity in Polymorphonuclear Leukocytes of Rats by Caseinate Treatment. Biochemical Pharmacology. Vol. 36, N 8, p. 3033-3036, 1987を参照)

【0201】ラットの腹腔内白血球において5-リポキシゲナーゼ阻害活性を測定した。12%ナトリウムカゼイネートを体重200~250gの雄のOFAラット (IFFA CREDO) に腹腔内注射することにより、白血球増加症を誘発させた。18時間後、腹腔内を洗浄することによって血球を収集した。血球数を $2 \times 10^6$ /mlに調節した。血球懸濁液を、 $Ca^{2+} 5 \times 10^{-4}M$  および $Mg^{2+} 2 \times 10^{-3}M$ ならびに種々の濃度の試験生成物の存在において、37℃で10分間インキュベートした。次に、 $10^{-6}M$ の濃度のカルシウムイオノフォアA23187で血球を37℃で5分間刺激した。試験化合物の溶媒 (2%DMSO) で血球をインキュベートすることにより、対照実験を実施した。

【0202】+4℃で反応を中止し、遠心分離したのち、上清中の $2 \times 10^6$ 個の血球中のLTB4 (ロイコトリエンB4) の量 (ng) をEIA法 (Stallergenes France) によって測定した。

【0203】阻害率を次のように計算した。

阻害率% =  $\{LTB4 \text{ のng (対照溶剤中) } - LTB4 \text{ のng (一定濃度の試験化合物の存在下) } / LTB4 \text{ のng (対照溶剤中) } \} \times 100$

【0204】1.2 エクスビボでの5-リポキシゲナーゼ阻害活性の測定 (Brideau C., Chan C., Charleson S., Denis D. らの Pharmacology of MK-0591 (3-[1-(4-chlorobenzyl)-3-(t-butyl-thio)-5(quinolin-2-yl-methoxy)-indol-2-yl]-2,2-dimethyl propanoic acid), a Potent, Orally Active Leukotriene Biosynthesis Inhibitor. Can. J. Physiol. Pharmacol. Vol. 70, p. 799-807, 1992を参照)

【0205】化合物の経口投与の1時間後に、カルシウムイオノフォアによりインビトロで刺激したラット全血中のロイコトリエン産生を研究することにより、エクスビボでのロイコトリエン生合成阻害率を測定した。

【0206】種々の試験化合物をヒドロキシエチルセルロース (0.5% HEC) に懸濁した状態で $60 \mu\text{mol/kg}$ の用量で投与した。異なる実験動物8匹のグループにおいて各化合物を研究した。対照グループには0.5% HECのみを与えた。各ラット (雄のSprague Dawleyラット、体重150~200g、IFFA CREDO) から血液を心臓内採取したのち、 $5 \times 10^{-5}M$ の濃度のカルシウムイオノフォアA23187を用いて、ヘパリン処理した血液1mlを37℃で10分間インキュベートした。次に、血液をただちに遠心分離し、血漿100 $\mu\text{l}$ をメタノール400 $\mu\text{l}$ 中に抽出した。遠心分離ののち、 $N_2$ 下で上清を乾固状態まで蒸発させ、乾燥残渣を緩衝溶液中に取り、LTB4をEIA法 (Stallergenes France) によって検定した。

【0207】阻害率は次のように表す。

【0208】阻害率% =  $\{ \{ \text{血液1ml (対照群) 中のLTB4のng} - \text{血液1ml (処置群) 中のLTB4のng} \} / \text{血液1ml (対照群) 中のLTB4のng} \} \times 100$

【0209】2. 結果

結果を以下の表に示す。

【0210】

【表2】

表1

インビトロでのラット腹腔内PMNによるLTB<sub>4</sub>及びPGE<sub>2</sub>合成の阻害

実施例 番号	LTB <sub>4</sub>						PGE <sub>2</sub>			
	n	阻害率					n	阻害率		IC <sub>50</sub>
		10 <sup>-8</sup> M	4.10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-5</sup> M		10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-4</sup> M	
1										2.10 <sup>-5</sup> M
2					90 %		1		23 %	> 10 <sup>-4</sup> M
3										> 10 <sup>-4</sup> M
4										> 1.6.10 <sup>-6</sup> M
5				15 %	95 %		1			> 10 <sup>-4</sup> M
6	3	21 %	60 %	93 %	100 %		1	3 %	88 %	10 <sup>-5</sup> M << 10 <sup>-4</sup> M
7	1			36 %						> 10 <sup>-6</sup> M
8	3	22 %	85 %	100 %	100 %		1	32 %	72 %	10 <sup>-5</sup> M << 10 <sup>-4</sup> M
9	1									> 10 <sup>-7</sup> M
10	1			28 %		92 %				> 10 <sup>-7</sup> M
11	1			38 %		76 %				> 10 <sup>-7</sup> M
12	1			53 %		98 %	1	92 %	86 %	< 10 <sup>-5</sup> M
13	1			21 %		91 %				> 10 <sup>-7</sup> M
22	3	18 %	76 %	97 %	100 %		1	6 %	4 %	> 10 <sup>-4</sup> M
23	1			9 %						> 10 <sup>-6</sup> M
24	1		56 %	100 %			1	19 %	44 %	> 10 <sup>-4</sup> M
25				8 %	7 %					> 1.6.10 <sup>-6</sup> M
26	1									> 10 <sup>-7</sup> M
28	1				37 %					> 10 <sup>-6</sup> M
29	1			30 %	18 %					> 10 <sup>-6</sup> M
30	1				14 %					> 10 <sup>-6</sup> M
31	1				16 %					> 10 <sup>-6</sup> M
32	3		24 %	78 %	100 %		1		92 %	10 <sup>-5</sup> M << 10 <sup>-4</sup> M
33	2	6 %	54 %	86 %			1	7 %	94 %	10 <sup>-5</sup> M << 10 <sup>-4</sup> M
34	2	12 %	56 %	72 %	100 %		1	2 %	6 %	> 10 <sup>-4</sup> M
35	1									> 10 <sup>-6</sup> M
36	1									> 10 <sup>-7</sup> M
43	1			8 %						> 10 <sup>-7</sup> M

試験条件：

カルシウムイオノフォア (A23187) 10<sup>-6</sup> M によりインビトロで5分間刺激した  
ラットの腹腔内PMNによるアラキドン酸代謝産物を測定

イオノフォア刺激の10分前に、試験化合物と細胞をインキュベートした。

EIAによるLTB<sub>4</sub>の分析

参考化合物：

同様の条件下で、フェンスピリドすなわち8-(2-フェニルエチル)

-3, 8-ジアザ-1-オキサ-2-オキソスピロ[4.5]デカンは  
10<sup>-4</sup> M 用量で不活性であった。

【0211】

【表3】

表2

エキスピボでのラット全血中のLTB<sub>4</sub>合成の阻害 (1 h)

試験化合物 (60 $\mu$ mol/kg経口)	阻害率
6	64 %
8	46 %
22	17 %
24	41 %
32	55 %
33	48 %
34	58 %

試験条件：

全コントロール群の平均数：31

血液採取の1時間前に化合物を経口投与 (8匹)

カルシウムイオノフォア A23187  $5 \times 10^{-6}$ M によりインビト

ロで10分間刺激したラット全血

EIAによるLTB<sub>4</sub>の分析

フロントページの続き

(72)発明者 ジルベール・ルグニエール  
フランス国、92290 シャトネ・マラブリ、  
アヴニユ・デュ・プレシ、27 ドゥミュー  
ル・ドゥ・プレシ、バ・デ

(72)発明者 エマニュエル・カネ  
フランス国、75005 パリ、リュ・デ・ア  
レーヌ、3  
(72)発明者 ミッシェル・ロンシャン  
フランス国、94150 シェヴィリ・ラリュ、  
リュ・アッシュ・クレット・クロ・デリッ  
シュプール、80